

Potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olan yeni 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin ve [1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için yeni metotların geliştirilmesi

Program Kodu: 1001

Proje No: 114Z811

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Metin ZORA

Bursiyerler:
Elif Serel Yılmaz
Özge İbiş
Esra Korkmaz

EKİM 2017
ANKARA

ÖNSÖZ

Bu projede 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için iki yeni yöntem geliştirilmiştir. Çünkü uygun gruplar taşıdığına [1,4]-oksazepin türevleri antidepresan, antipsikotik, anksiyolitik, antikonvülzan, antihipertansif, antiserotonerjik ve antihistaminik özellikler göstermektedir. Bu bileşikler sara (epilepsi), diyabetik nefropati, kalp, bronşit ve astım hastalıklarının tedavisinde ilaç olarak da kullanılmaktadır. Daha etkili türevlerinin bulunması hastalıkların tedavisinde yeni umutlar olabileceğinden bu tür bileşikler ilaç tasarımıda oldukça büyük potansiyele sahiptir.

Yaptığımız çalışmalar göstermiştir ki kaynayan diklormetan (DCM) veya kaynayan kloroform (CHCl_3) içerisinde 1 ekivalent ZnCl_2 ile tepkimeye sokulduklarında *N*-proparjil- β -enaminon bileşikler 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerini iyi ve yüksek verimlerle oluşturmuştur. Bu yeni metot çok sayıda *N*-proparjil- β -enaminon bileşiği için genel olup birçok elektron çekici ve elektron verici grubun varlığını tolere etmiştir. DCM içerisinde yapılan deneylere kıyasla kloroform içerisinde yapılan tepkimeler [1,4]-oksazepin türevlerini çoğunlukla daha yüksek verimlerle ve daha kısa sürelerde üretmiştir. Bu tepkimeler kaynayan kloroform içerisinde 2.5 ekivalent ZnCl_2 ile 1.0 ekivalent moleküler iyot (I_2) varlığında yapıldığında ise 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin bileşiklerini üretmiştir. [1,4]-Oksazepin bileşikler bu tepkimelerden tek izomer (*Z* izomer) olarak alınmıştır. Bu yeni yöntem de birçok *N*-proparjil- β -enaminon bileşiği için genel olup farklı elektron çekici ve elektron verici grubun varlığına izin vermiştir. Yapılarında iyot atomu ihtiva eden bu bileşikler metal eşleşme (kenetlenme) tepkimeleri açısından büyük potansiyele sahiptir. Çünkü bu bileşikler uygun reaktiflerle muamele edildiklerinde iyot pozisyonundan daha da türevlendirilebilmektedir. Özetle bu projede 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin ve 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için iki yeni yöntem geliştirilmiştir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 114Z811 nolu proje kapsamında desteklenmiş ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Sağladıkları maddi destekten dolayı TÜBİTAK yetkililerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sağladıkları her türlü altyapı desteği ile bu projeyi mümkün kılan Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü yetkililerine de çok teşekkür ederim.

Çalışmaları ile projeye destek olan ODTÜ Kimya Bölümü Bütünleşik Doktora öğrencileri *Yılmaz Kelgökmen* ve *Eda Karadeniz* ile Yüksek Lisans öğrencileri *Yasemin Çayan*, *Ezel Dikmen*, *Elif Serel Yılmaz*, *Özge İbiş* ve *Esra Korkmaz*'a da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEMA LİSTESİ	v
FİGÜR LİSTESİ.....	vi
ÖZ	vii
ABSTRACT	viii
GİRİŞ	1
AMAÇ	7
BULGULAR VE TARTIŞMA	8
SONUÇ VE ÖNERİLER	30
DENEYSEL KISIM	32
KAYNAKLAR	44

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. α,β -Alkinil keton (alkinon) 8 türevlerinin sentezi	8
Tablo 2. <i>N</i> -proparjil- β -enaminon 1 bileşiklerinin sentezi	10
Tablo 3. 2-Alkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 ve/veya 2-alkil-[1,4]-oksazepin 3 türevlerinin sentezi için tepkime koşullarının optimize edilmesi	13
Tablo 4. 2-Metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 türevlerinin sentezi	15
Tablo 5. 2-Haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 4 ve/veya 2-haloalkil-[1,4]-oxazepin 5 türevlerinin sentezi için tepkime koşullarının optimize edilmesi	20
Tablo 6. 2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 4 türevlerinin sentezi	21

ŞEMA LİSTESİ

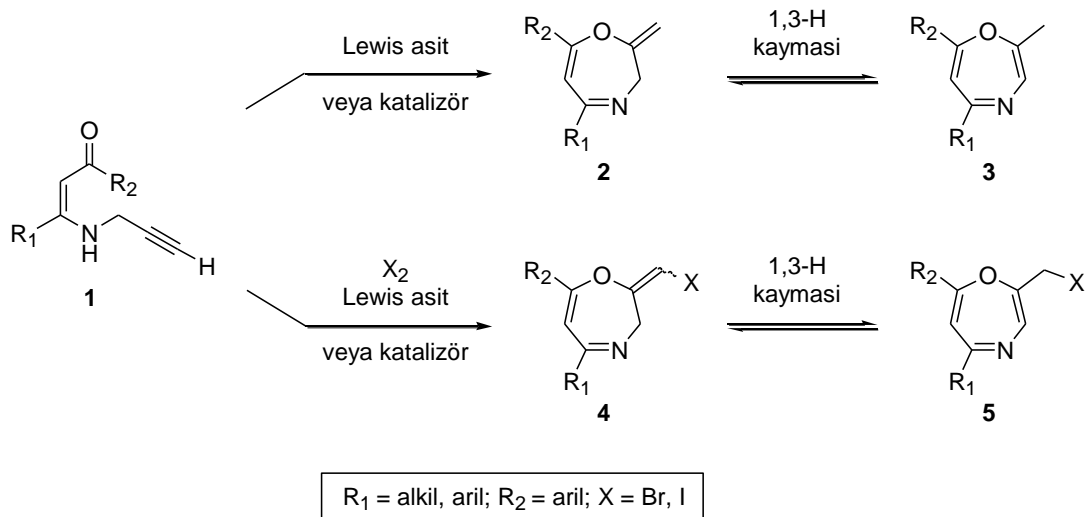
	Sayfa
Şema 1.	1
Şema 2.	2
Şema 3.	2
Şema 4.	2
Şema 5.	3
Şema 6.	4
Şema 7.	4
Şema 8.	4
Şema 9.	5
Şema 10.	5
Şema 11.	5
Şema 12.	6
Şema 13.	6
Şema 14.	6
Şema 15.	7
Şema 16.	18
Şema 17.	28

FIGÜR LİSTESİ

	Sayfa
Figür 1. <i>N</i> -Proparjil- β -enaminon 1 bileşiklerinin <i>Z</i> izomeri ve sahip oldukları hidrojen bağı	12
Figür 2. 5,7-Difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2a) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	17
Figür 3. 5,7-Difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2a) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	18
Figür 4. DFT (B3LYP/6-31G*) seviyesinde optimize edilen 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (14) ve 2-metil-[1,4]-oksazepin (15) bileşiklerinin yapıları ve geometrileri	19
Figür 5. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	24
Figür 6. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin NOESY spektrumu	24
Figür 7. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	25
Figür 8. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin ^{13}C DEPT-90 NMR spektrumu	26
Figür 9. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin ^{13}C DEPT-135 NMR spektrumu	26
Figür 10. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin COSY NMR spektrumu	27
Figür 11. 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu	28
Figür 12. DFT (B3LYP/6-311G*) seviyesinde optimize edilen 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (17) ve 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin (18) bileşiklerinin yapıları ve geometrileri	29

ÖZ

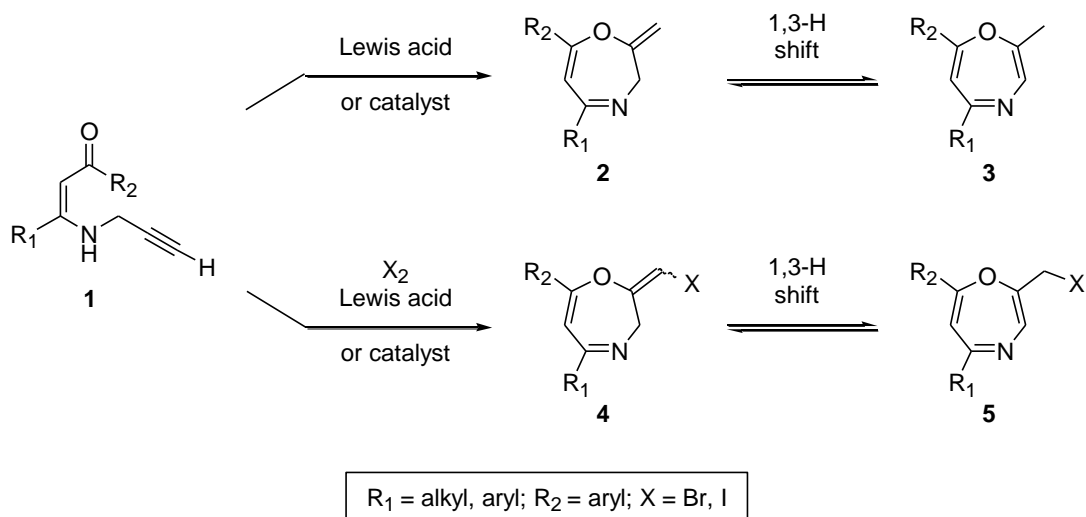
2,3-Dihidro-[1,4]-oksazepin ve [1,4]-oksazepin bileşikleri organik kimyada önemli bileşikler olup uygun gruplar taşıyan birçok türevinin antidepresan, antipsikotik, anksiyolitik, antikonvülzan, antihipertansif, antiserotonerjik ve antihistaminik özellikleri vardır. Bu bileşikler sara (epilepsi), diyabetik nefropati, kalp, bronşit ve astım hastalıklarının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu tür bileşikler ilaç tasarımı büyük önem kazanmıştır. Çünkü daha etkili türevlerinin bulunması ve geliştirilmesi hastalıkların tedavisinde yeni umutlar olabilir. Organik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hakkında bazı tahminler yapılabilmeyle beraber aktivitelerin kesin olarak belirlenmesi ancak bileşiklerin biyolojik aktivite testleri ile mümkündür. Bu da bileşiklerin önce eldesini yani laboratuvarında sentezini gerektirmektedir. Yarı doymuş, doymuş, bir veya iki benzen halkası ile birleşmiş ve de karbonil grubu içeren [1,4]-oksazepin bileşikleri yaygın olmasına rağmen monosiklik, tamamen doymamış türevleri çok nadirdir. Bu projede aşağıda gösterildiği üzere *N*-proparjil- β -enaminon (**1**) bileşiklerinden monosiklik 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**2** ve **4**) ve [1,4]-oksazepin (**3** ve **5**) türevlerinin sentezi için yeni ve uygulanabilir “one-pot” metotlar geliştirilmiştir. Önerilen yeni yöntemler test edilip tepkime şartları optimize edilmiştir. Çözücü, konsantrasyon, zaman ve sıcaklığın ürün verimleri üzerine olan etkileri araştırılıp oluşan ürünler spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Ayrıca 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**2** ve **4**) ve [1,4]-oksazepin (**3** ve **5**) bileşikleri arasında 1,3-H kayması ile bir denge veya dönüşüm olup olmadığı da araştırılmıştır.



Anahtar Kelimeler: [1,4]-oksazepin, 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin, *N*-proparjil- β -enaminon, sentez, metodoloji.

ABSTRACT

2,3-Dihydro-[1,4]-oxazepine and [1,4]-oxazepine derivatives have gained importance in organic chemistry since their properly substituted many derivatives exhibit antidepressive, antipsychotic, anxiolytic, anticonvulsant, antihypertensive, antiserotonergic ve antihistaminic activities. These compounds are also used as medicines in the treatment of epilepsy, diabetic nephropathy, heart, asthma and bronchitis diseases. For this reason, such compounds are valuable candidates in the drug design since the development of more efficient derivatives is likely to provide new promising drug substances in the treatment of diseases. Although the biological activities of organic compounds can be predicted to some extent, the certain activities can be determined only by their biological activity tests, which would require first the laboratory synthesis of such compounds. Although half saturated, fully saturated, mono and dibenzo-fused and carbonyl-containing derivatives of [1,4]-oxazepines are common, their monocyclic, fully unsaturated derivatives are very rare. As shown below, in the present project, new and applicable “one-pot” methodologies have been developed for the synthesis of monocyclic 2,3-dihydro-[1,4]-oxazepines (**2** ve **4**) and [1,4]-oxazepines (**3** ve **5**) from *N*-propargyl- β -enaminones (**1**). Proposed new methodologies have been tested and the reaction conditions have been optimized. The effect of solvent, concentration, time and temperature on the product distribution has been investigated and the resulting products have been characterized by spectroscopic methods. Moreover, if there is an equilibrium or conversion between 2,3-dihydro-[1,4]-oxazepines (**2** ve **4**) and [1,4]-oxazepines (**3** ve **5**) via 1,3-H shift has been investigated.



Key Words: [1,4]-oxazepine, 2,3-dihydro-[1,4]-oxazepine, *N*-propargyl- β -enaminone, synthesis, methodology.

Potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olan yeni 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin ve [1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için yeni metotların geliştirilmesi

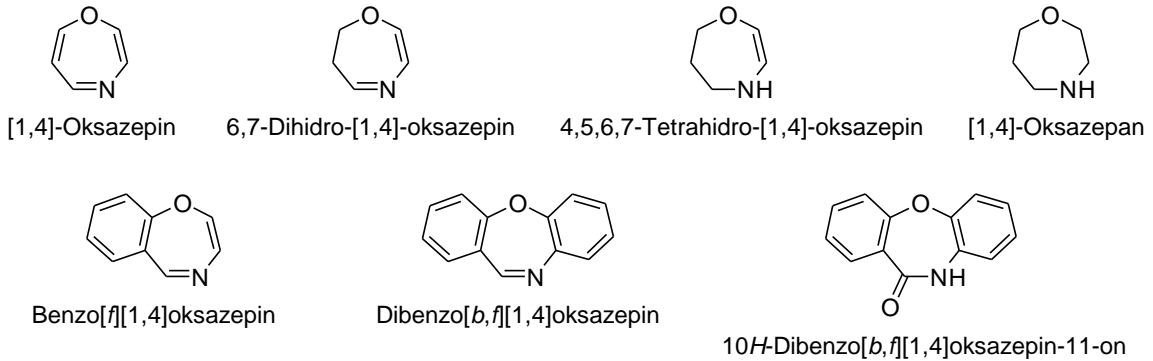
TÜBİTAK 114Z811 ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Metin ZORA
ODTÜ Kimya Bölümü, 06800 ANKARA

1.0 GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler organik kimyanın önemli bir sınıfını teşkil etmekte olup halkalarında karbon atomundan farklı olarak en az bir heteroatom içerirler (Eicher, 1995; Gilchrist, 1997; Katritzky, 2008a). Bu bileşiklerde en çok rastlanan heteroatomlar azot, oksijen ve sülfür'dür. Birçok alkaloid, vitamin, antibiyotik ve boyalar yapılarında heterosiklik bileşik içerirler. Nükleik asitlerin ve birçok sentetik ilacın yapısında da heterosiklik birimlere rastlanır. Yedili halka içeren heterosiklik bileşikler birçok doğal ürünün ve ilacın yapısında bulunmasından dolayı büyük önem kazanmışlardır (Katritzky, 2008b). Bunlar içinde [1,4]-oksazepin türevleri önemli bir yere sahiptir. Çünkü bu bileşikler sahip oldukları geniş biyolojik ve tıbbi aktivitelerinden dolayı giderek artan bir ilgi ile üzerinde çalışılmaktadır (Şema 1) (Dehaen, 2008; Kwiecien, 2012). Monosiklik, tamamen doymamış [1,4]-oksazepin bileşikler nadir olmasına rağmen yarı doymuş, doymuş, bir veya iki benzen halkası ile birleşik ve de karbonil grubu içeren türevleri oldukça yaygındır. [1,4]-Oksazepin ve yaygın türevlerinin genel yapıları Şema 1'de gösterilmiştir.

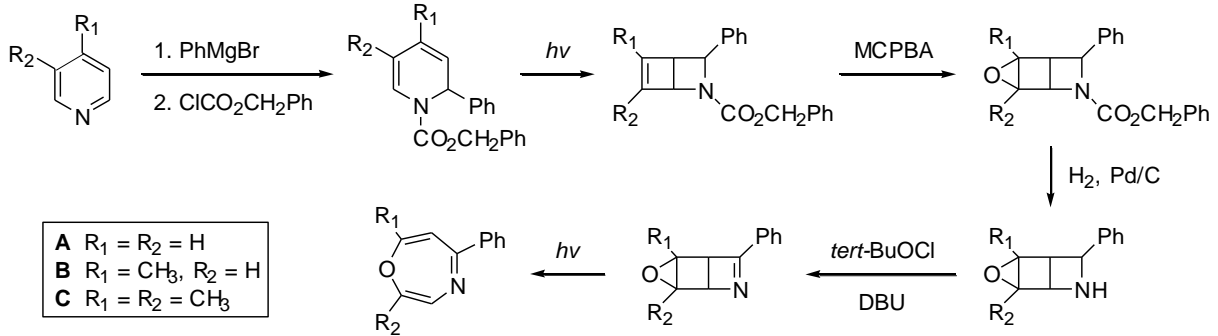
Şema 1



Monosiklik, tamamen doymamış [1,4]-oksazepin bileşiğinin ilk örnekleri Tsuchiya araştırma grubu tarafından 1986 yılında piridin bileşiklerinden başlanarak 6 basamakta sentezlenmiştir (Şema 2) (Kurita, 1986, 1987). Son basamakta bisiklik epoksit türevleri fotokimyasal şartlarda valens izomerizasyonu ile halka açılmasına maruz kalarak [1,4]-oksazepin bileşiklerini üretmiştir. Sentezlenen

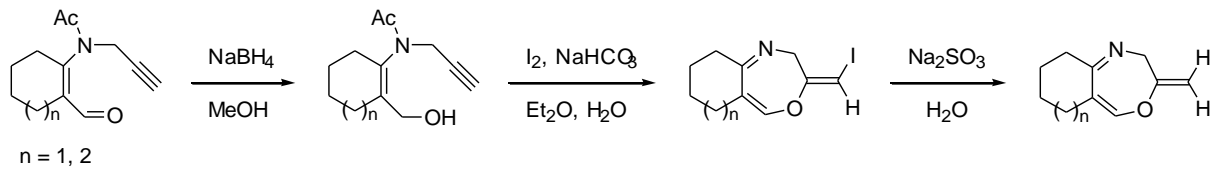
oksazepin bileşiklerinin çok kararlı olmadığı ve kolon kromatografisi ile saflaştırma esnasında kolayca bozundukları rapor edilmiştir (Kurita, 1986, 1987).

Şema 2



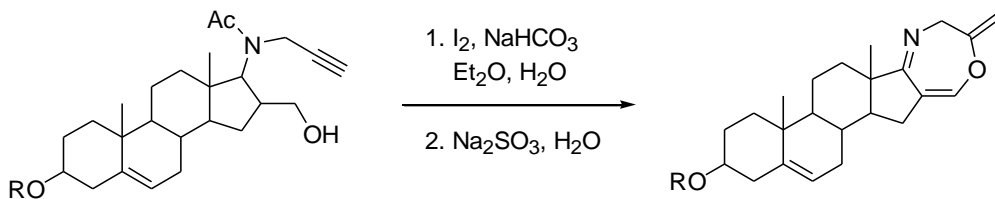
2001 yılında Boruah ve çalışma arkadaşları β -formil enamit bileşiklerinden başlayarak sikloalkan halkasına birleşik 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerini sentezlemişlerdir (Şema 3) (Longchar, 2001). Önce β -formil enamit bileşikleri indirgenmiş ve oluşan alkol türevleri moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimesine tabi tutularak 2-iyotmetilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevleri elde edilmiştir. Halkalaşma esnasında asetil grubu yapıdan ayrılmaktadır. Bu iyot bağlı [1,4]-oksazepin türevlerinin çok kararlı olmadığı ve açıkta bozunmaya başladıkları rapor edilmiştir. Bu nedenle bu bileşikler Na₂SO₃ ile indirgenerek daha kararlı 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerine dönüştürülmüştür (Şema 3) (Longchar, 2001).

Şema 3



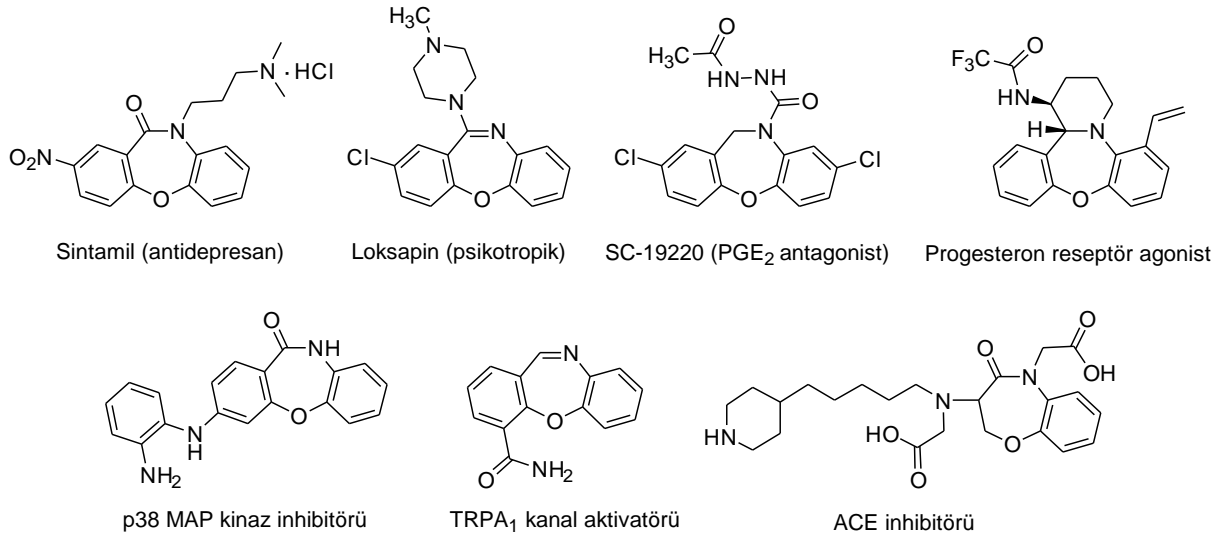
Boruah araştırma grubu bu halkalaşma yöntemini kompleks steroid yapılarının sentezine de başarı ile uygulamıştır (Şema 4) (Longchar, 2001). Bu çalışmada benzer tepkimeler kullanılarak steroid yapısına bağlı 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Şema 4



[1,4]-Oksazepin bileşikleri, özellikle de benzo türevleri, uygun sübstituentler taşıdığına antidepresan (Nagarajan, 1974a, 1974b; Van der Burg, 1974), antipsikotik (Nagarajan, 1974a), anksiyolitik (Van der Burg, 1974), antiserotonerjik (Nagarajan, 1974b), antihistaminik (Nagarajan, 1974b), antikonvülzan (Quan, 2005; Xie, 2005; Deng, 2010) ve antihipertansif (Robl, 2000; Sica, 2005) özellikler göstermektedir. Bu bileşikler sara (epilepsi) (Quan, 2005; Xie, 2005; Deng, 2010), diyabetik nefropati (Robl, 2000; Sica, 2005), kalp (Robl, 2000; Sica, 2005), bronşiyal astım (Walther, 1982) ve alerjik bronşit (Walther, 1982) hastalıklarının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Oksazepin türevlerinin non-nucleosit HIV-1 ters transkriptaz inhibitörü (Klunder, 1992) ve progesteron reseptör agonist (Nagarajan, 1974b; Dols, 2008) aktiviteleri de vardır. Tıbbi olarak önemli [1,4]-oksazepin bileşiklerinin bazı örnekleri Şema 5'te verilmiştir.

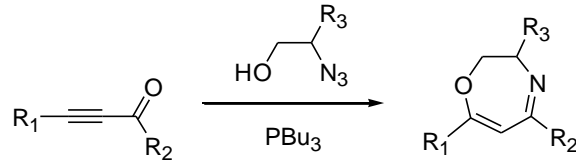
Şema 5



Bir sikloalkan ya da bir veya iki benzen halkası ile birleşik, karbonil grubu içeren, yarı doymuş [1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için birçok metot geliştirilmiştir (Allen, 1978; Racker, 2000; Allaway, 2002; Samet, 2005, 2008; Xu, 2005, 2009; Ilyin, 2006; Pathak, 2007; Gao, 2011; Karwa, 2011; Khlebnikov, 2011; Liu, 2012; Sapegin, 2012; Sang, 2013; Ndubaku, 2013; Takeuchi, 2013). Bunlara kıyasla monosiklik, tamamen doymamış veya yarı doymamış [1,4]-oksazepin bileşiklerinin sentezi çok az çalışılmıştır (Brown, 1987; Kurita, 1990). Dolayısıyla bu bileşikler çok az bilinmektedir. Bu nedenle bu bileşikler üretecek, kolay uygulanabilir yeni metotlara büyük gereksinim vardır. Bu maddelerin kolay eldesi bu bileşiklerin kullanılabilirlikleri ve özelliklerinin incelenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

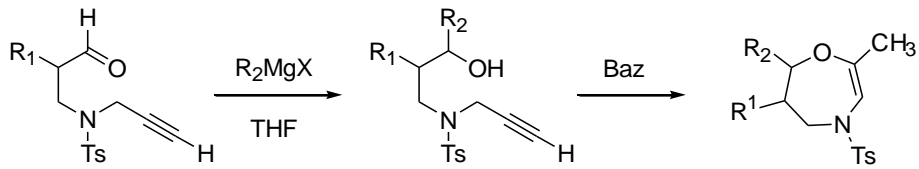
Son yıllarda Loreau ve Taran alkinil keton bileşiklerini 2-azido alkollerle PBu₃ varlığında tepkimeye sokarak 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Şema 6) (Francois-Endelmond, 2010).

Şema 6



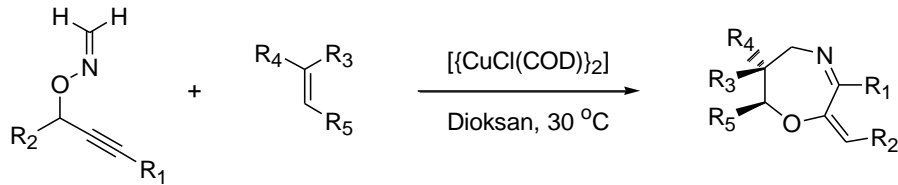
Wang ve çalışma arkadaşları uygun aldehit türevlerinden Grignard tepkimesi ile önce amino alkol bileşiklerini sentezlemiş, daha sonra bu alkolleri bazla muamele ederek nükleofilik halkalaşma ve bunu takip eden 1,3-H kayması ile 4,5,6,7-tetrahidro-[1,4]-oksazepin türevlerini sentezlemişlerdir (Şema 7) (Vandavasi, 2012).

Şema 7



Nakamura araştırma grubu O-proparjil oksim bileşiklerinin dipolarofiller ile olan tepkimelerini araştırmış ve bu bileşiklerin bir bakır katalizörü varlığında bir seri reaksiyonlara girerek (yani 2,3-düzenlenme, [3+2]-siklokatılma ve 1,3-oksijen kayması ile) 2-alkiliden-2,5,6,7-tetrahidro-[1,4]-oksazepin türevlerini oluşturduğunu göstermiştir (Şema 8) (Nakamura, 2013).

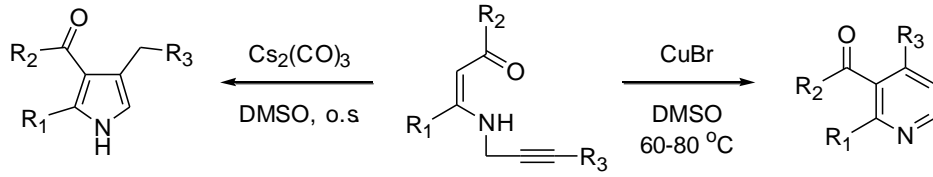
Şema 8



Son zamanlarda *N*-proparjil- β -enaminoketon ve ester türevleri organik sentezlerde önemli başlangıç maddeleri olarak dikkat çekmişlerdir. Çünkü bu bileşikler kolayca hazırlanabilir ve uygun koşullarda uygun reaktiflerle muamele edildiklerinde “one-pot” olarak kolayca pirol, piridin ve 1,2-dihidropiridin gibi önemli heterosiklik bileşiklere dönüşebilmektedir (Cacchi, 2008; Saito, 2010; Xin, 2012, 2013a, 2013b; Martins, 2013; Goutham, 2014a, 2014b; Karabiyikoglu, 2015; Karadeniz, 2015; Kelgokmen 2016).

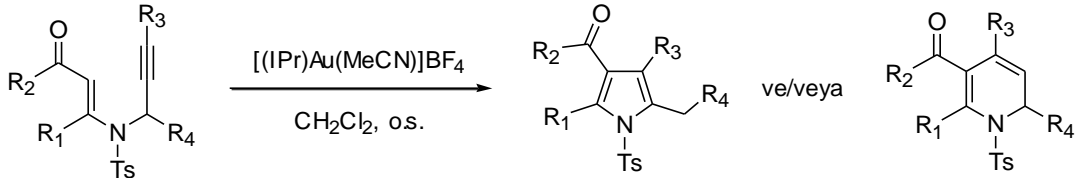
Cacchi araştırma grubu *N*-proparjil- β -enaminon bileşiklerini uygun şartlarda $\text{Cs}_2(\text{CO})_3$ ve CuBr ile muamele ederek “5-ekzo-dig” ve “6-endo-dig” halkalaşmalarıyla seçici olarak pirol ve piridin bileşiklerini sentezlemeyi başarmıştır (Şema 9) (Cacchi, 2008). Bu tepkimelerden piridin ve pirol bileşikleri yüksek verimlerle elde edilmiştir.

Şema 9



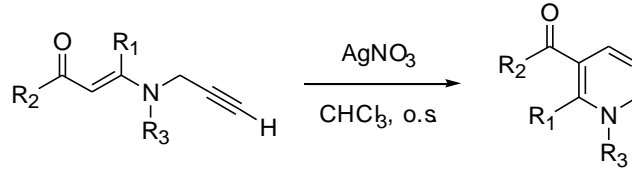
Saito ve çalışma arkadaşları *N*-tosil-*N*-proparjil- β -enaminon bileşiklerinin Au(I)-katalizli amino-Claisen düzenlenmelerini çalışmış ve bu düzenlenmeler sonucunda oluşan ara ürünlerin heterohalkalaşmaları ile pirol ve piridin bileşiklerini ürettiğini göstermiştir (Şema 10) (Saito, 2010).

Şema 10



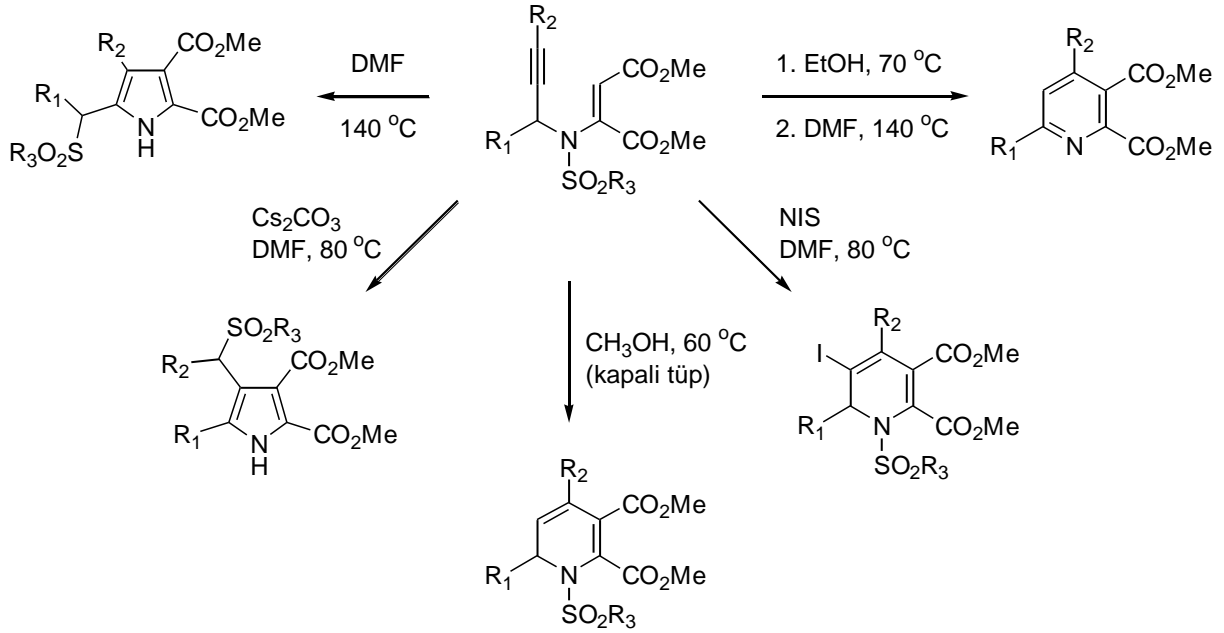
Martins ve çalışma arkadaşları *N*-alkil/aril-*N*-proparjil- β -enaminon bileşiklerinin Ag(I)-katalizli elektrofilik halkalaşmaları ile 1,2-dihidropiridin türevlerini sentezlemiştir (Şema 11) (Martins, 2013).

Şema 11



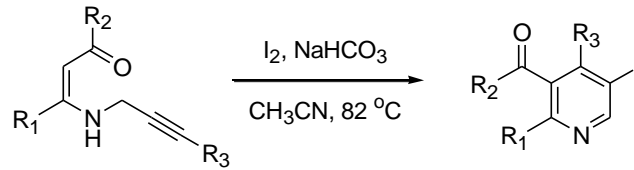
Wan araştırma grubu *N*-sulfonil-*N*-proparjil- β -enaminoester bileşiklerini termal (DMF, 140 °C) ve bazık koşullarda (Cs₂CO₃) tepkimeye sokarak seçici olarak pirol bileşiklerini sentezlemeyi başarmıştır (Şema 12) (Xin, 2012). Bu tepkimeler esnasında sulfonil grubu kayması olmaktadır. Diğer taraftan *N*-sulfonil-*N*-proparjil- β -enaminoester bileşikleri kapalı tüpte ısıtıldıklarında 1,2-dihidropiridin bileşiklerini üretmiştir (Xin, 2013a). Aynı β -enaminoester bileşikleri *N*-iyotsüksinimid (NIS) ile tepkimeye sokulduğunda ise 5-iyot-1,6-dihidropiridin bileşiklerini oluşturmuştur (Şema 12) (Xin, 2013a). Diğer taraftan β -enaminoester bileşikleri sırasıyla EtOH ve DMF içinde ısıtıldıklarında 1,2-dihidropyridin bileşiklerini ara ürün olarak oluşturmuştur. Bunlar da sülfonik asit eliminasyonu sonucu piridin türevlerine dönüşmüştür (Şema 12) (Xin, 2013b).

Şema 12



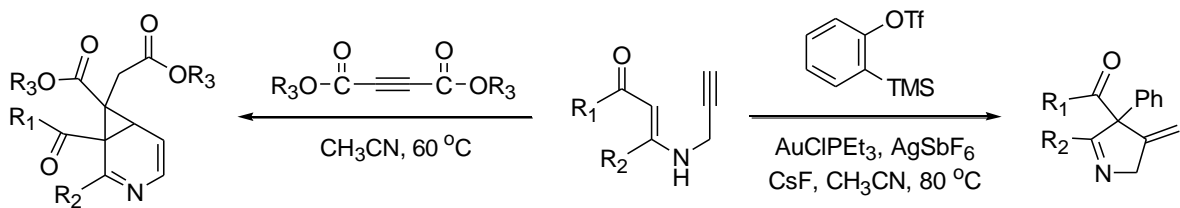
Biz de *N*-proparjil- β -enaminon bileşiklerinin zayıf baz varlığında moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimesine sokulduklarında yüksek verimlerle 5-iyotpiridin türevlerini ürettiğini gösterdik (Şema 13) (Karabiyikoglu, 2015). İyot grubunun varlığı söz konusu piridinlerin önemini daha da artırmaktadır. Çünkü bu heterosiklik bileşikler Sonagashira ve Suzuki-Miyaura gibi metal eşleşme/kenetlenme (coupling) tepkimeleriyle daha da türevlendirilmiştir (Karadeniz, 2015; Kelgokmen 2016).

Şema 13



Yakın zamanda da Karunakar ve çalışma arkadaşları *N*-proparjil- β -enaminon bileşiklerini uygun reaktiflerle tepkimeye sokarak ilginç moleküller yani 3-metilen-3,4-dihidro-2*H*-pirol ve 3-azabisiklo[4.1.0]hepta-2,4-dien bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şema 14) (Goutham, 2014a, 2014b).

Şema 14



Yukarıda özetlendiği üzere *N*-proparjil- β -enaminoketon ve ester bileşikleriyle yapılan tepkimelerden genellikle beşli ve altılı halka içeren heterosiklik bileşikler izole edilmiştir. Elverişli koşullarda uygun reaktiflerle muamele edilirse *N*-proparjil- β -enaminoketon bileşiklerinin “one-pot” olarak yedili heterosiklik bileşikler üretebileceğini düşündük ve çalışmalarımızı bu konu üzerinde yoğunlaştırdık. Genellikle yedili halkaların sentezi beşli ve altılı halkaların sentezine kıyasla çok daha zordur. Eğer *N*-proparjil- β -enaminoketon bileşiklerinden yedili halka içeren heterosiklik bileşiklerin sentezi başarlarsa “metot ve sentez” anlamında bilime büyük katkıda bulunulacaktır.

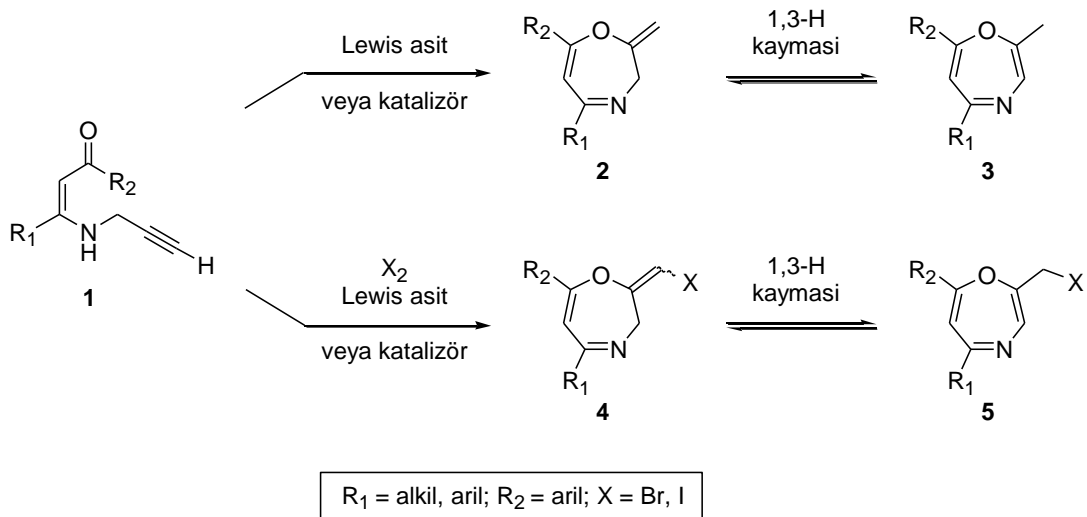
2.0 AMAÇ

Bu projenin amacı Şema 15’te gösterildiği üzere *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşiklerinden başlayarak potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olabilecek

- (i) 2-alkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** ve/veya 2-alkil-[1,4]-oksazepin **3**, ve
- (ii) 2-haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** ve/veya 2-haloalkil-[1,4]-oksazepin **5**

türevlerinin sentezi için yeni ve uygulanabilir “one-pot” metotlar geliştirmektir. Ayrıca bu bileşiklerin sentezi için gerekli olan başlangıç maddelerini hazırlamak, sentez için önerilen yöntemleri test edip tepkime şartlarını optimize etmek, yani çözücü, konsantrasyon, zaman ve sıcaklığın ürün verimleri üzerine olan etkilerini araştırmak ve oluşan ürünleri spektroskopik yöntemlerle karakterize etmek bu projenin araştırma hedeflerini oluşturmaktadır. 2,3-Dihidro-[1,4]-oksazepin (**2** ve **4**) ve [1,4]-oksazepin (**3** ve **5**) bileşikler arasında 1,3-H kayması ile bir denge veya dönüşüm olup olmadığı da projenin amaçları arasındadır.

Şema 15

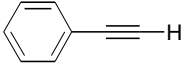
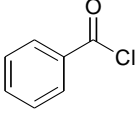
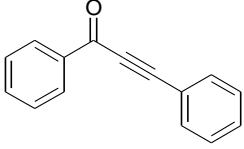
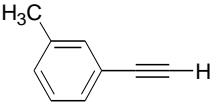
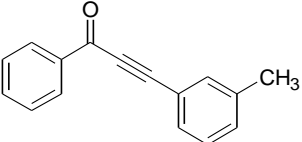
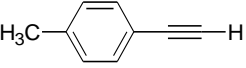
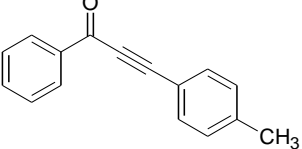
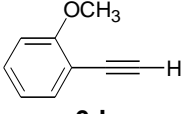
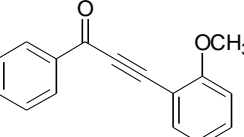


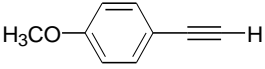
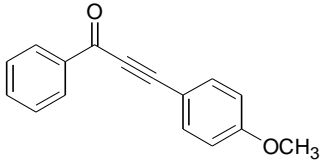
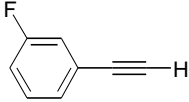
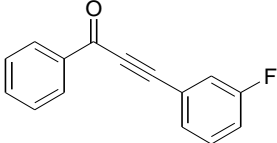
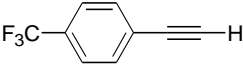
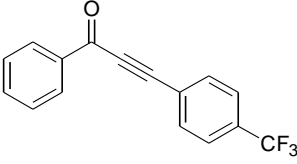
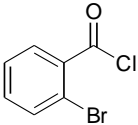
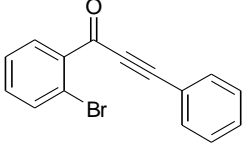
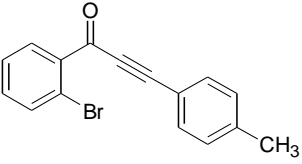
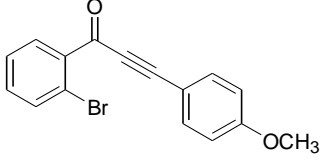
3.0 BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1 *N*-proparjil-β-enaminon 1 bileşiklerinin sentezi.

İlk olarak gerekli olan başlangıç maddeleri *N*-proparjil-β-enaminon 1 bileşikleri Tablo 1 ve 2’de gösterildiği üzere bilinen literatür yöntemlerine göre iki basamakta hazırlanmıştır (Cacchi, 2008; Karabiyikoglu, 2015). İlk olarak terminal alkin 6 türevleri ariloil klorür 7 bileşikleri ile Pd katalizörü varlığında eşleşme (kenetlenme) tepkimelerine sokularak alkinil keton (alkinon) 8 türevleri sentezlenmiştir (Tablo 1). Bu amaçla 10 tane alkinil keton 8 bileşiği hazırlanmıştır. Ürün verimleri %55-96 arasında değişmektedir. Kenetlenme tepkimeleri 0.05 mmol Pd katalizörü ile gerçekleştirilmiştir (Tablo 1).

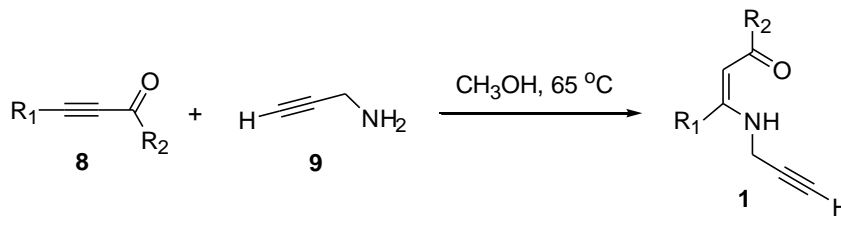
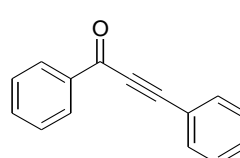
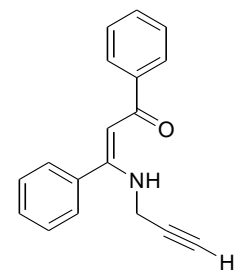
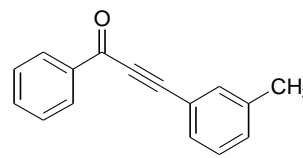
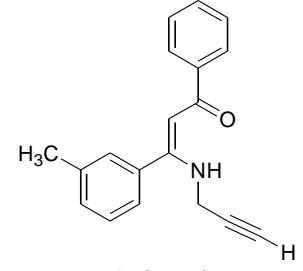
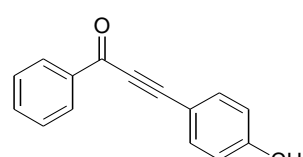
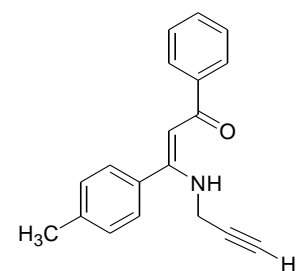
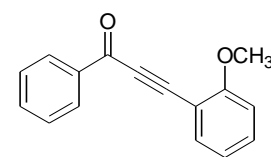
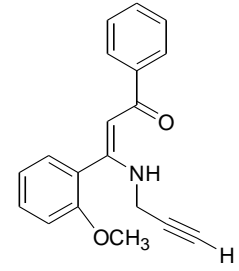
Tablo 1: α,β-Alkinil keton (alkinon) 8 türevlerinin sentezi.

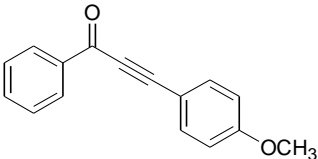
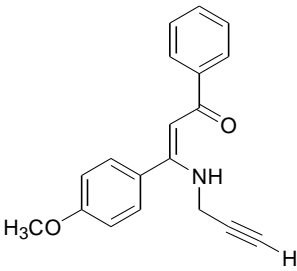
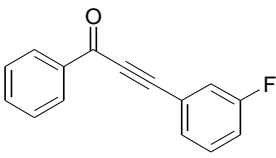
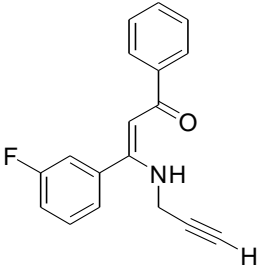
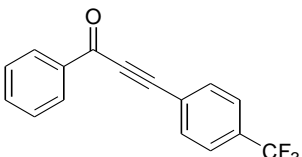
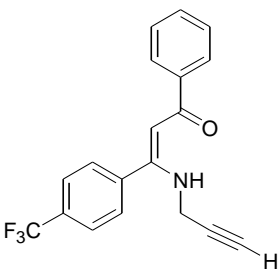
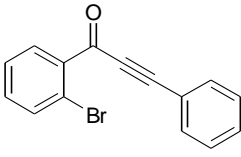
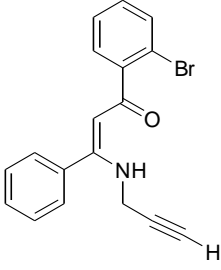
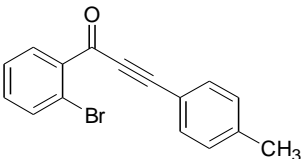
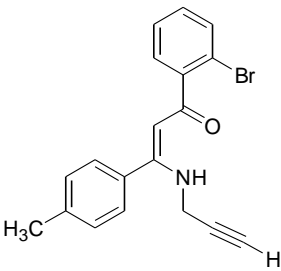
$ \begin{array}{c} R_1-C\equiv C-H \\ \mathbf{6} \end{array} + \begin{array}{c} O \\ \\ R_2-C-Cl \\ \mathbf{7} \end{array} \xrightarrow[\substack{CuI, NEt_3 \\ DMF, o.s.}]{PdCl_2(PPh_3)_2} \begin{array}{c} O \\ \\ R_1-C\equiv C-C-R_2 \\ \mathbf{8} \end{array} $			
No	Terminal Alkin (6)	Asit klorür (7)	α,β-Alkinil keton (8) (% Verim)
1	 6a	 7a	 8a (96%)
2	 6b	7a	 8b (95%)
3	 6c	7a	 8c (81%)
4	 6d	7a	 8d (78%)

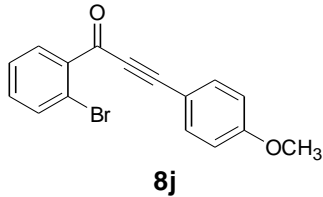
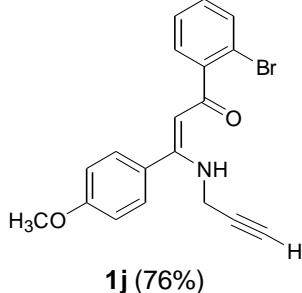
5	 6e	7a	 8e (73%)
6	 6f	7a	 8f (59%)
7	 6g	7a	 8g (60%)
8	6a	 7b	 8h (55%)
9	6c	7b	 8i (61%)
10	6e	7b	 8j (67%)

Daha sonra alkinil keton **8** türevleri proparjilamin (**9**) ile konjuge katılmaya tabi tutularak *N*-proparjil-β-enaminon **1** bileşikleri sentezlenmiştir (Tablo 2). Bu amaçla alkinil keton **8** ve proparjilamin (**9**) bileşikleri metanol içerisinde kaynatılarak farklı gruplar içeren 10 adet *N*-proparjil-β-enaminon **1** türevi sentezlenmiştir. Ürün verimleri %76-98 arasında gerçekleşmiştir.

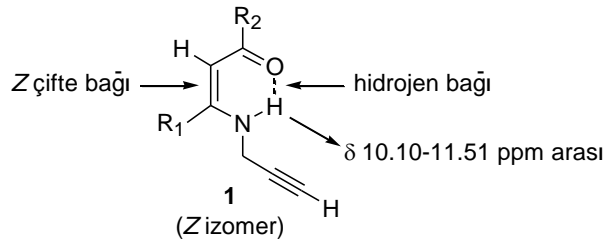
Tablo 2: *N*-proparjil- β -enaminon 1 bileşiklerinin sentezi.

		
No	α,β -Alkinil keton (8)	<i>N</i> -Proparjil- β -enaminon (1) (% Verim)
1	 8a	 1a (98%)
2	 8b	 1b (95%)
3	 8c	 1c (92%)
4	 8d	 1d (80%)

5	 <p>8e</p>	 <p>1e (98%)</p>
6	 <p>8f</p>	 <p>1f (90%)</p>
7	 <p>8g</p>	 <p>1g (81%)</p>
8	 <p>8h</p>	 <p>1h (87%)</p>
9	 <p>8i</p>	 <p>1i (85%)</p>

10	 <p>8j</p>	 <p>1j (76%)</p>
----	--	---

Deneyisel kısımda gösterildiği üzere sentezlenen α,β -alkinil keton **8** (Tablo 1) ve *N*-proparjil- β -enaminon **1** (Tablo 2) bileşikleri ^1H ve ^{13}C NMR, IR, MS ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda Cacchi araştırma grubu (Cacchi, 2008) ve tarafımızdan (Karabiyikoglu, 2015) NOESY deneyleriyle örnek *N*-proparjil- β -enaminon bileşikleri üzerinde gösterildiği üzere Tablo 2'deki tepkimelerde *N*-proparjil- β -enaminon **1** türevleri *Z* izomerleri olarak oluşmaktadır. NOESY deneyleri bu bileşiklerde intramoleküler N–H...O=C hidrojen bağlarının olduğunu da göstermiştir (Figür 1). Bu tür hidrojen bağları β -enaminon bileşiklerinin kararlılığını artıran ve onların tautomerik dengelerini yönlendiren en önemli faktörlerden birisidir (Gilli, 2000a, 2000b; Raczyńska, 2005; Sobczyk, 2005). Bu hidrojen bağlarının sonucu olarak ^1H NMR spektrumlarında *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşiklerinin N–H pikleri 11.10-11.51 ppm arasında gelmektedir.



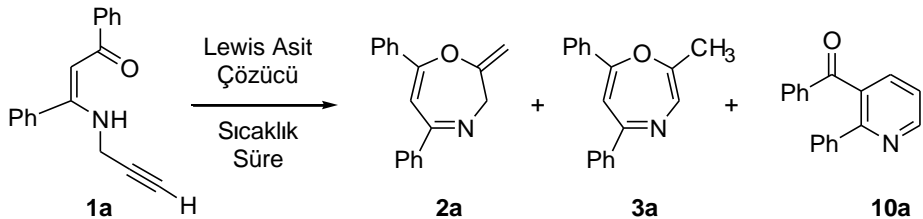
Figür 1: *N*-Proparjil- β -enaminon **1** bileşiklerinin *Z* izomeri ve sahip oldukları hidrojen bağı.

3.2 2-Alkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** ve/veya 2-alkil-[1,4]-oksazepin **3** bileşiklerinin sentezi için tepkime şartlarının optimize edilmesi.

Gerekli olan başlangıç maddeleri *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşikleri sentezlendikten sonra bu maddelerin [1,4]-oksazepin üretecek halkalaşma tepkimeleri çalışılmış ve tepkime koşulları optimize edilmiştir (Tablo 3). Nispeten pahalı Lewis asit veya katalizörler kullanıldığında bu tepkimeler 5-10 mol% ile, oldukça ucuz olanlar kullanıldığında ise 0.5-1.5 ekivalent ile gerçekleştirilmiştir. İlk olarak FeCl_3 , InCl_3 , NiCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, HfCl_4 ve AuCl denenmiş fakat bu Lewis asit ve/veya katalizörlerin varlığında herhangi bir tepkime gözlenmemiştir (Tablo 3, No 1-6). AuCl_3 kullanıldığında koşullara bağlı olarak eser miktarda ya da %15 verimle 5,7-difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**2a**) bileşiğinin oluştuğu gözlenmiştir (Tablo 3, No 7 ve 8). CuCl kullanıldığında tepkimeden [1,4]-

oksazepin **2a** ve piridin **10a** bileşikler sırasıyla %13 ve %25 verimle izole edilmiştir (Tablo 3, No 9). Daha sonra bu tepkimeler sırasıyla 1 ekivalent ZnI_2 , ZnBr_2 ve ZnCl_2 ile test edilmiştir (Tablo 3, No 10-12). Diklormetan (DCM) içerisinde kaynatılarak gerçekleştirilen bu tepkimeler [1,4]-oksazepin **2a** bileşiğini sırasıyla %40, %85 ve %95 verimle üretmiştir. ZnCl_2 ile yapılan tepkime [1,4]-oksazepin **2a** bileşiğini yüksek bir verimle (%95) ürettiğinden bundan sonraki tepkimelere ZnCl_2 ile devam edilmiştir. 1.5 Ekivalent ZnCl_2 kullanıldığında ürün verimi (%95) değişmemiş, sadece reaksiyon süresi 9.5 saatten 8.0 saate inmiştir (Tablo 3, No 13). 0.5 ve 0.2 ekivalent ZnCl_2 kullanıldığında ise ürün verimleri sırasıyla %52 ve %22'ye gerilemiş ve tepkime süreleri de 17.0 saate kadar uzamıştır (Tablo 3, No 14 ve 15). Kısacası yüksek ZnCl_2 ekivalentinin ürün verimini artırmamasına rağmen düşük ZnCl_2 ekivalentinin ürün verimini önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu nedenle bundan sonraki tepkimelerde 1.0 ekivalent ZnCl_2 kullanılmıştır. Tepkime diklormetan yerine kloroform içerisinde kaynatılarak yapıldığında [1,4]-oksazepin **2a** bileşiği yine %95 verimle oluşmuş fakat reaksiyon süresi önemli ölçüde azalarak 1.5 saate inmiştir (Tablo 3, No 16). Tepkime dikloretan (DCE) içerisinde kaynatılarak yapıldığında ise [1,4]-oksazepin **2a** bileşiği %76 verimle oluşmuştur (Tablo 3, No 17). Son olarak tepkime çinko tozu ile de test edilmiş fakat çinko tozu varlığında herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir (Tablo 3, No 18). Sonuç olarak türevlendirme tepkimelerinin 1.0 ekivalent ZnCl_2 ile kloroform içerisinde kaynatılarak yapılmasına karar verilmiştir (Tablo 3, No 16); diğer bir deyişle Tablo 3, No 16'daki şartlar optimize koşullar olarak belirlenmiştir. İlginç olarak bu tepkimelerde oluşması muhtemel 2-metil-5,7-difenil-[1,4]-oksazepin (**3a**) bileşiklerinin oluşumuna hiç rastlanmamıştır.

Tablo 3: 2-Alkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 ve/veya 2-alkil-[1,4]-oksazepin 3 türevlerinin sentezi için tepkime koşullarının optimize edilmesi.^a

					
No	Lewis Asit (ekivalent)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Ürünler (% Verim) ^b
1	FeCl_3 (1.0)	DCM	40	5.0	tepkime yok ^c
2	InCl_3 (0.05)	DCM	40	11.5	tepkime yok ^c
3	NiCl_2 (1.0)	DCM	40	3.0	tepkime yok ^c
4	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05)	DCM	40	7.0	tepkime yok ^c
5	HfCl_4 (0.10)	DCM	40	7.0	tepkime yok ^c
6	AuCl (0.05)	DCM	40	11.5	tepkime yok ^c
7	AuCl_3 (0.05)	DCM	40	15.0	2a (eser miktarda)
8	AuCl_3 (0.05)	DCE	84	12.0	2a (15%)

9	CuCl (1.0)	DCM	40	15.5	2a (13%) + 10a (25%)
10	ZnI ₂ (1.0)	DCM	40	11.0	2a (40%)
11	ZnBr ₂ (1.0)	DCM	40	7.5	2a (85%)
12	ZnCl ₂ (1.0)	DCM	40	9.5	2a (95%)
13	ZnCl ₂ (1.5)	DCM	40	8.0	2a (95%)
14	ZnCl ₂ (0.5)	DCM	40	17.0	2a (52%)
15	ZnCl ₂ (0.2)	DCM	40	17.0	2a (22%)
16	ZnCl₂ (1.0)	CHCl₃	61	1.5	2a (95%)
17	ZnCl ₂ (1.0)	DCE	84	3.5	2a (76%)
18	ZnCl ₂ (1.0)	EtOH	78	12.0	11a (28%)
19	Zn (toz) (1.0)	DCM	40	9.0	tepkime yok ^c

^aTepkimeler argon altında 0.3 mmol *N*-proparjil- β -enaminone **1a** ile 5 mL çözücü içerisinde tabloda gösterilen koşullarda gerçekleştirilmiştir. ^bVerimler flaş kolon kromatografisi ile izole edilen ürün verimleridir. ^cTepkimeler ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilmiş ve herhangi bir reaksiyonun olmadığı gözlenmiştir. Bu tepkimelerde bazı bozunmalar olmakla birlikte genellikle başlangıç maddesi *N*-proparjil- β -enaminone **1a** bileşiği geri alınmıştır.

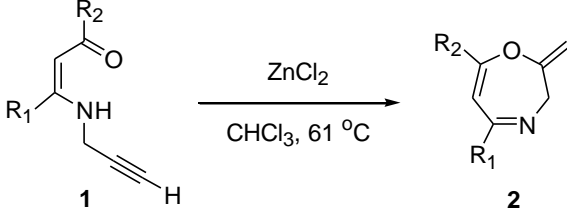
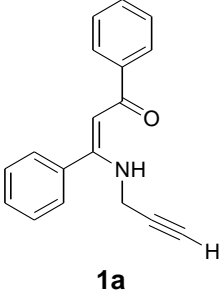
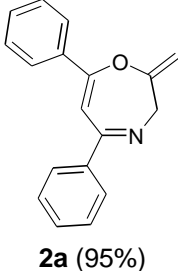
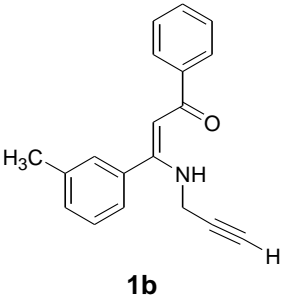
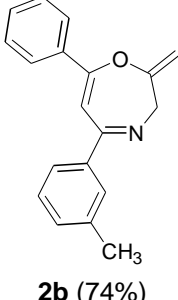
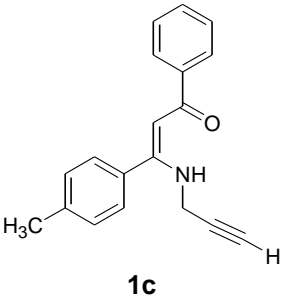
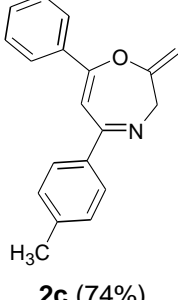
3.3 Optimize edilen koşullarla 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 bileşiklerinin sentezi

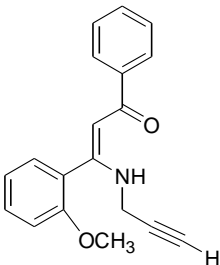
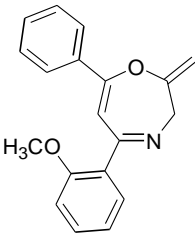
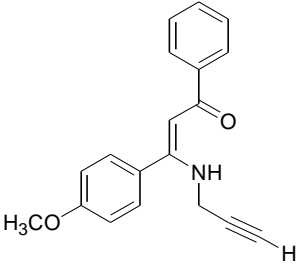
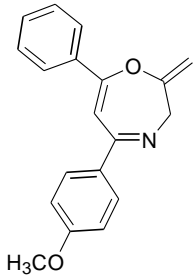
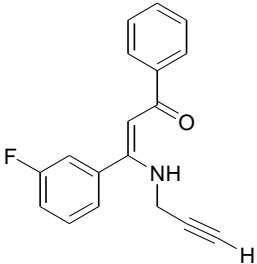
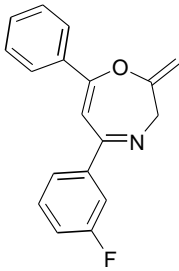
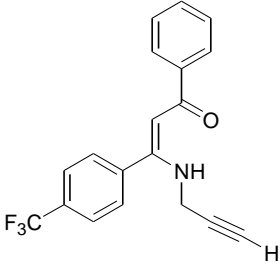
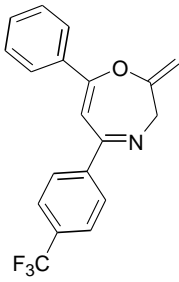
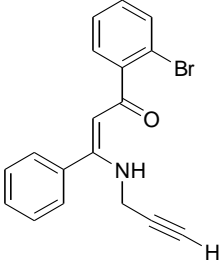
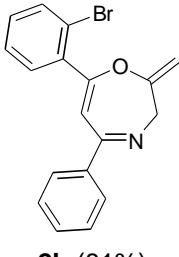
2-Alkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** bileşiklerini oluşturan tepkime koşulları optimize edildikten sonra türevlendirme çalışmalarına başlanmıştır (Tablo 4). Bu amaçla üzerinde elektron verici (CH₃, OCH₃) veya elektron çekici (F, Br, CF₃) gruplar ihtiva eden farklı 10 adet 5,7-diaril-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** türevi sentezlenmiştir. Bu tepkimelerden [1,4]-oksazepin **2** bileşikleri %66-95 arasında değişen verimlerle izole edilmişlerdir (Tablo 4).

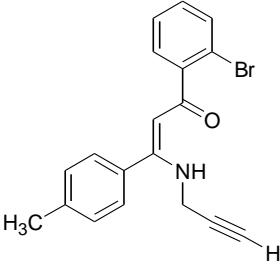
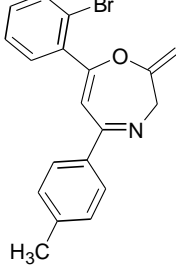
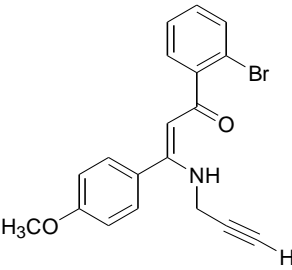
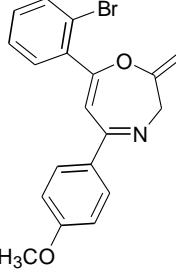
Sentezlenen [1,4]-oksazepin **2** türevlerinin yapıları deneysel kısımda gösterildiği üzere ¹H ve ¹³C NMR, IR, MS ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Örnek olarak 5,7-difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**2a**) bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Figür 2 ve 3'te gösterilmiştir. ¹H NMR spektrumunda ekzo çifte bağın olefinik protonları 4.41 ve 4.77 ppm'de rezonans olup dublet piki vermektedirler (Figür 2). Bu olefinik protonlar arasındaki yarılama sabiti çok küçük olduğundan (*J* = 1.5 Hz) bu pikler genelde singlet gibi gözükmetedir. Azot atomuna komşu metilen (CH₂) protonları 4.56 ppm'de bir singlet piki vermektedir. Halkadaki olefinik proton (=C–H) ise 6.40 ppm'de singlet olarak gözükmetedir. Geriye kalan fenil protonlardan altısı 7.38-7.49 ppm'de multipler piki verirken diğer dördü de 7.73-7.85 ppm'de multipler piki vermektedir (Figür 2). ¹³C NMR spektrumunda azot atomuna komşu metilen (CH₂) karbonu 55.6 ppm'de pik verirken ekzo çifte bağın metilen (=CH₂) karbonu 94.0 ppm'de pik vermektedir (Figür 3). Halkadaki olefinik (=C–H) karbon piki ise 99.8 ppm'de gözükmetedir. Halkayı oluşturan ve üzerinde proton olmayan üç olefinik karbona ait pikler ise 158.2, 159.0 ve 167.1 ppm'de gelmektedir. Fenil gruplarının ipso karbonları 135.2 ve 139.8

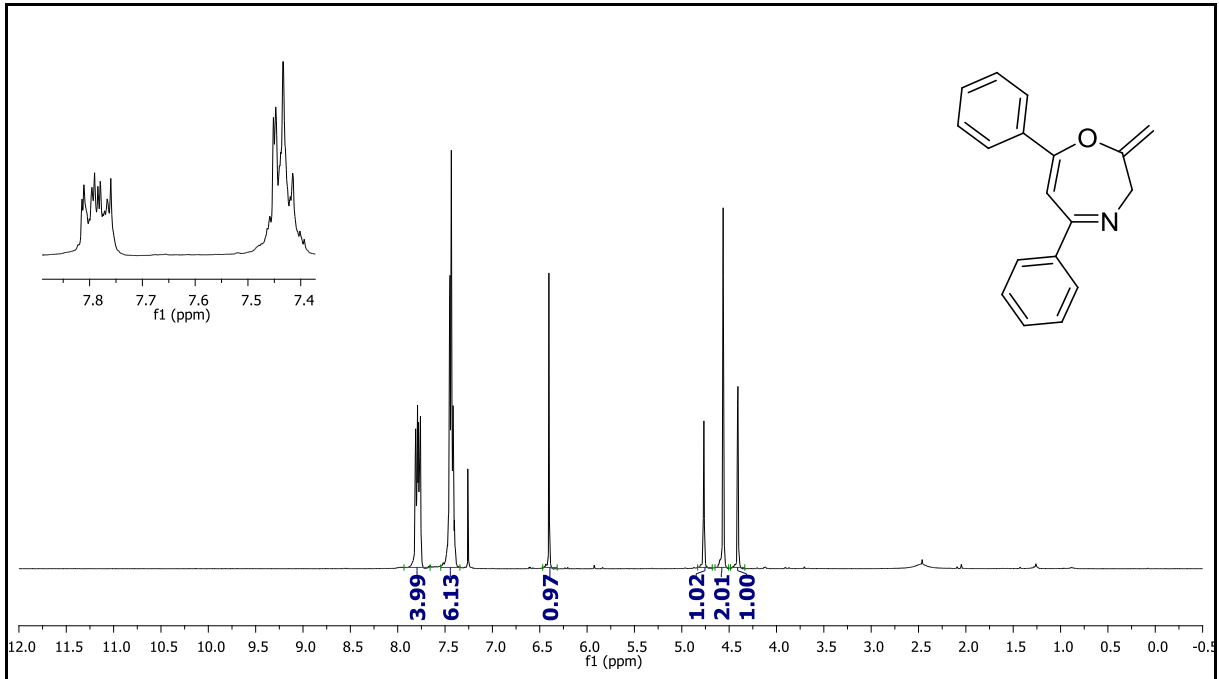
ppm'de resonans olmaktadır. Geriye kalan fenil gruplarının C–H karbonları 126.4-130.2 ppm arası pik vermektedir (Figür 3).

Tablo 4: 2-Metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 türevlerinin sentezi.

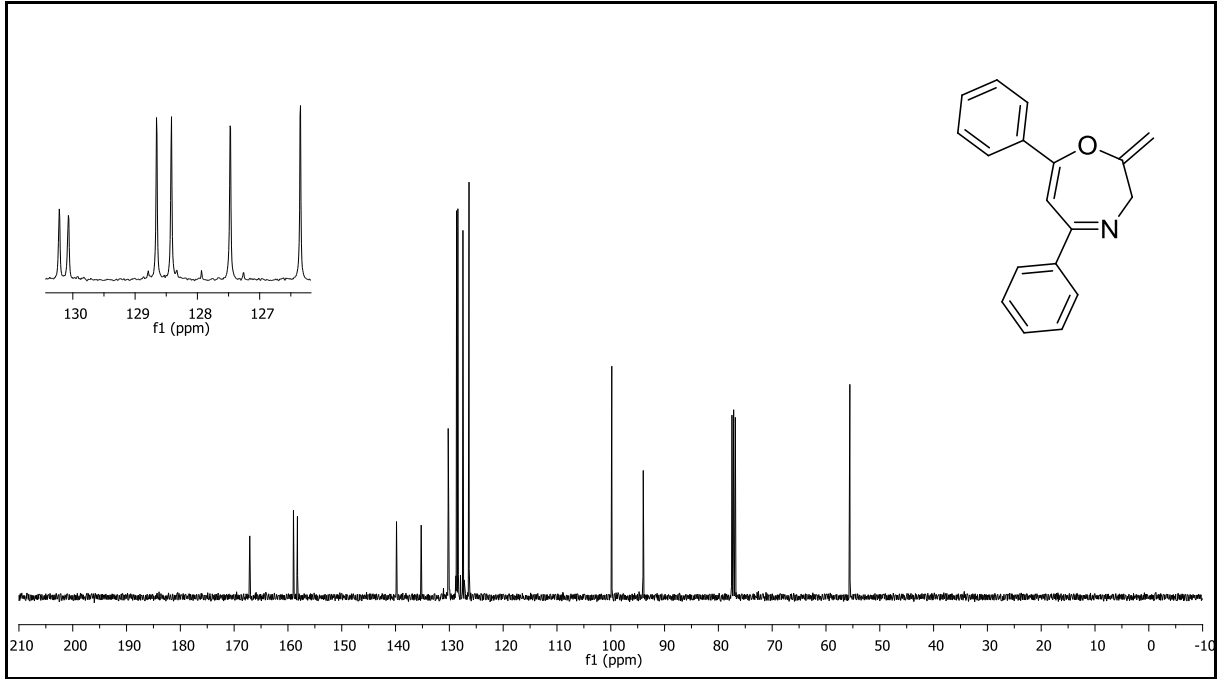
		
No	<i>N</i> -Propargil-β-enaminon (1)	2-Alkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2)
1	 <p>1a</p>	 <p>2a (95%)</p>
2	 <p>1b</p>	 <p>2b (74%)</p>
3	 <p>1c</p>	 <p>2c (74%)</p>

4	 <p>1d</p>	 <p>2d (66%)</p>
5	 <p>1e</p>	 <p>2e (73%)</p>
6	 <p>1f</p>	 <p>2f (90%)</p>
7	 <p>1g</p>	 <p>2g (82%)</p>
8	 <p>1h</p>	 <p>2h (81%)</p>

9	 1i	 2i (90%)
10	 1j	 2j (90%)



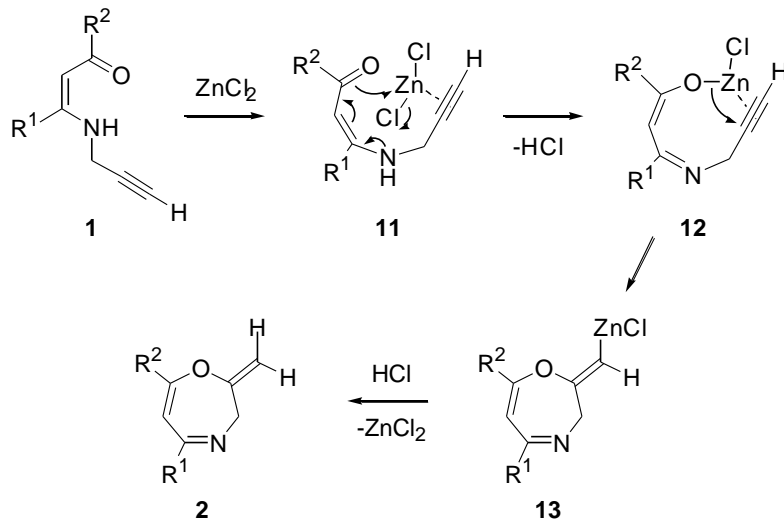
Figür 2: 5,7-Difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**2a**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



Figür 3: 5,7-Difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**2a**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

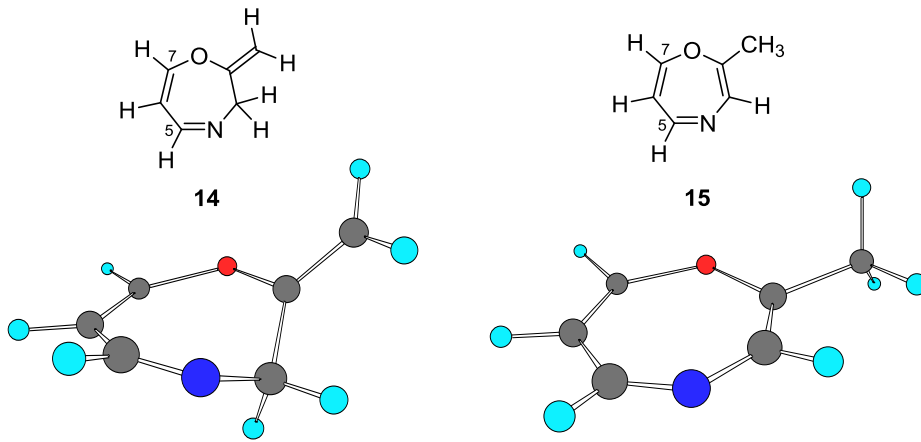
2-Alkilden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşiklerinin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 16'da verilmiştir. İlk olarak alkinil grubunun çinko metaline koordinasyonu bu fonksiyonel grubun elektrofilik özelliğini artırırken ara ürün **11**'i oluşturmaktadır. Sonra vinilik amido-imido tautomerizasyonu sonucu karbonil oksijeninin çinko metaline koordinasyonu bileşik **12**'yi üretir ki bu alkinil ve karbonil gruplarını yakın mesafeye getirir. Daha sonra intramoleküler 7-ekzo-dig elektrofilik halkalaşması vinil çinko bileşiği **13**'ü meydana getirir. Bu bileşiğin de tepkime ortamında oluşan HCl ile hidrolizi 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** türevlerini üretmektedir (Şema 16).

Şema 16



3.4 2-Metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 ve 2-metil-[1,4]-oksazepin 3 bileşiklerinin göreceli kararlılıklarının teorik olarak araştırılması.

Önceden bahsedildiği üzere bu tepkimelerde 2-metil-[1,4]-oksazepin 3 bileşiklerine hiç rastlanmamış olup sadece 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 türevlerinin olduğu gözlenmiştir. Diğer bir deyişle, 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 bileşikleri tepkime koşullarında 1,3-H kayması ile 2-metil-[1,4]-oksazepin 3 türevlerine dönüşmemektedirler. Bu nedenle bu moleküllerin göreceli kararlılıkları örnek moleküller üzerinden teorik olarak araştırılmıştır. Bu amaçla 14 ve 15 molekülleri örnek bileşikler olarak seçilmiştir. Çünkü hesaplamaların daha kolay yapılabilmesi için bu moleküller 5 ve 7 pozisyonlarında sübstitüent içermemektedirler (Figür 4).



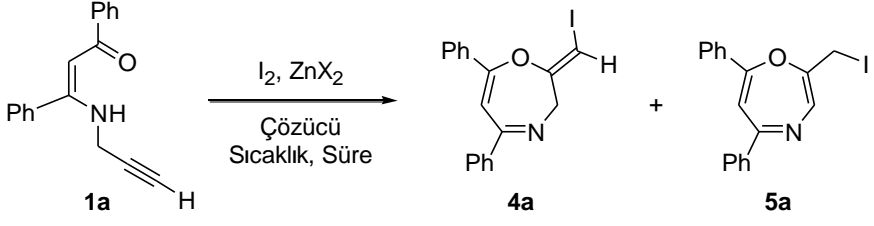
Figür 4: DFT (B3LYP/6-31G*) seviyesinde optimize edilen 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (14) ve 2-metil-[1,4]-oksazepin (15) bileşiklerinin yapıları ve geometrileri.

DFT (B3LYP/6-31G*) (DFT = Density Functional Theory) seviyesinde molekül yapıları optimize edilmiş ve bileşik 14'ün 15'e göre 3.48 kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur. Bileşik 14 ve 15'in optimize edilen yapıları Figür 4'te gösterilmiştir. Bileşik 15'de halkayı oluşturan atomlar düzlemsel yapıdadır. Beklenildiği üzere bu durum moleküle az da olsa antiaromatik karakter kazandırmakta ve bileşik 14'e kıyasla bileşik 15'i daha kararsız yapmaktadır. Tsuchiya araştırma grubu tarafından sentezlenen [1,4]-oksazepin bileşiklerinin belirtilen kararsızlıklarının bu bileşiklerin az da olsa sahip olduğu antiaromatik özelliklerinden kaynaklandığı ifade edilmiştir (Kurita, 1986, 1987). Bileşik 14'te ise halka iskeletindeki CH₂ grubunun varlığı düzlemsel yapıyı bozmakta ve molekül yarım bot (boat) konformasyonunu benimsemektedir. Özetle tepkime ortamında daha kararlı olan 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 bileşiklerinin daha az kararlı olan 2-metil-[1,4]-oksazepin 3 türevlerine dönüşme eğiliminde olmadıkları gözlenmiştir.

3.5 2-Haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 4 ve/veya 2-haloalkil-[1,4]-oksazepin 5 bileşiklerinin sentezi için tepkime şartlarının optimize edilmesi.

Bu kısımda halojen taşıyan [1,4]-oksazepin türevlerini üretecek halkalaşma tepkimeleri detaylı olarak çalışılmıştır. Bu amaçla ilk olarak *N*-proparjilik β -enaminon **1a** bileşiğinin X_2 ve ZnX_2 varlığında halkalaşması farklı koşullarda incelenmiş ve tepkime şartları optimize edilmiştir. Sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir. Tepkime önce 1.0 ekivalent I_2 varlığında farklı $ZnCl_2$ konsantrasyonlarıyla diklormetan (DCM) çözücüsü içerisinde 40 °C'de kaynatılarak test edilmiştir (Tablo 5, No 1-4). Bu tepkimeler yaklaşık olarak 5-7 saat kadar sürmüştür. Önemli olarak bu tepkimelerin hepsi de beklenen yedili halka ürünü 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4a** bileşiğini %52-81 arasında değişen verimlerle üretmiştir. Fakat en yüksek verim (%81) 1.0 ekivalent I_2 ve 2.5 ekivalent $ZnCl_2$ ile alınmıştır (Tablo 5, No 4). Bu sonuçlardan artan $ZnCl_2$ miktarının ürün verimini önemli ölçüde artırdığı görülmektedir. Diğer taraftan I_2 miktarının artması ürün verimini artırmamış, bilakis ürün verimini düşürmüştür (%23-56) (Tablo 5, No 5-7). Daha sonra Tablo 5, No 4'teki DCM içerisindeki tepkime asetonitril (ACN), 1,4-dioksan, dikloretan (DCE) ve tetrahydrofuran (THF) gibi farklı çözücülerle denenmiştir (Tablo 5, No 8-11), fakat bu çözücüler kullanıldığında **4a** bileşiği düşük verimlerle izole edilmiştir (%12-56), bu da DCM çözücüsünün bu tepkime için en uygun solvent olduğunu göstermiştir. Tablo 5, No 4'teki tepkime ZnI_2 ve $ZnBr_2$ ile de test edilmiştir (Tablo 5, No 12 and 13), fakat bu tepkimeler de **4a** bileşiğini düşük verimlerle üretmiştir (%39-52). Özetle *N*-proparjilik β -enaminon **1** bileşiklerinin halkalaşma tepkimelerinin en yüksek verimin alındığı koşullarla (Tablo 5, No 4), yani 1.0 ekivalent I_2 ve 2.5 ekivalent $ZnCl_2$ ile DCM çözücüsü içerisinde kaynatılarak yapılmasına karar verilmiştir.

Tablo 5: 2-Haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 4 ve/veya 2-haloalkil-[1,4]-oksazepin 5 türevlerinin sentezi için tepkime koşullarının optimize edilmesi.^a

						
No	I_2 miktarı (ekivalent)	ZnX_2 miktarı (ekivalent)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Ürünler (% Verim) ^b
1	1.0 ek.	1.0 ek. $ZnCl_2$	DCM	40	5.0	4a (%52)
2	1.0 ek.	1.5 ek. $ZnCl_2$	DCM	40	7.0	4a (%62)
3	1.0 ek.	2.0 ek. $ZnCl_2$	DCM	40	5.0	4a (%76)
4	1.0 ek.	2.5 ek. $ZnCl_2$	DCM	40	6.0	4a (%81)
5	1.5 ek.	2.0 ek. $ZnCl_2$	DCM	40	6.0	4a (%56)

6	2.0 ek.	1.0 ek. ZnCl ₂	DCM	40	6.0	4a (%23)
7	2.0 ek.	2.0 ek. ZnCl ₂	DCM	40	5.0	4a (%46)
8	1.0 ek.	2.5 ek. ZnCl ₂	ACN	81	5.5	4a (%12)
9	1.0 ek.	2.5 ek. ZnCl ₂	1,4-Dioksan	100	3.5	4a (%56)
10	1.0 ek.	2.5 ek. ZnCl ₂	DCE	84	3.5	4a (%19)
11	1.0 ek.	2.5 ek. ZnCl ₂	THF	65	5.0	4a (%40)
12	1.0 ek.	2.5 ek. ZnI ₂	DCM	40	5.0	4a (%39)
13	1.0 ek.	2.5 ek. ZnBr ₂	DCM	40	5.0	4a (%52)

^aTepkimeler argon altında 0.38 mmol *N*-proparjil- β -enaminon **1a** ile 10 mL çözücü içerisinde tabloda gösterilen koşullarda gerçekleştirilmiştir. ^bVerimler flaş kolon kromatografisi ile izole edilen ürün verimleridir.

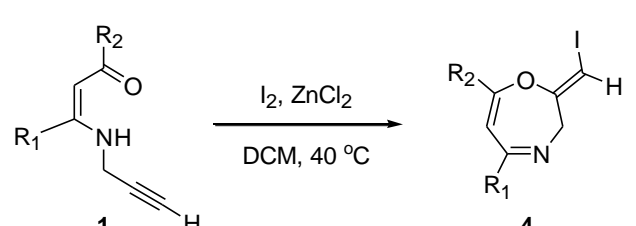
İlginç olarak bu tepkimelerde oluşması muhtemel 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin **5a** bileşiğinin varlığına hiç rastlanmamıştır. Diğer bir deyişle, 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4a** bileşiği tepkime koşullarında 1,3-H kayması ile 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin **5a** türevine dönüşmemektedir.

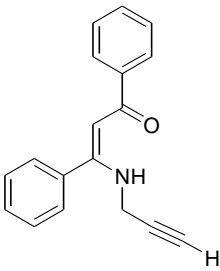
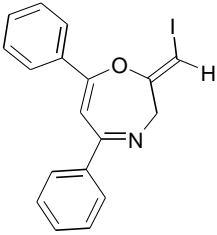
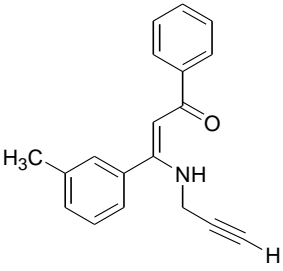
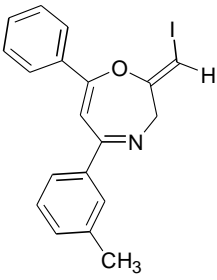
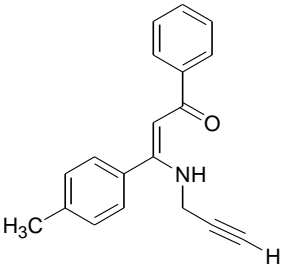
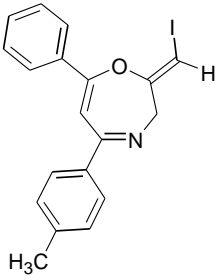
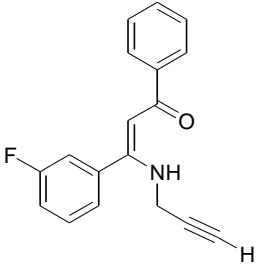
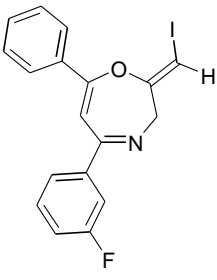
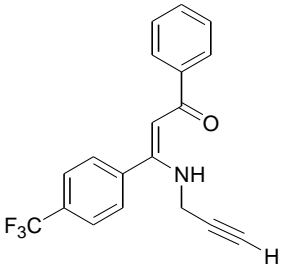
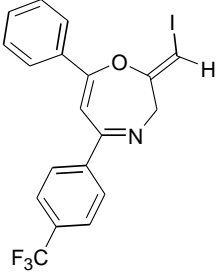
Aşağıdaki bölümde tartışılacağı üzere 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4a** bileşiği bu tepkimelerden tek izomer yani “Z” izomeri olarak alınmıştır.

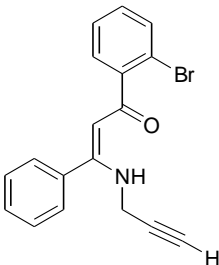
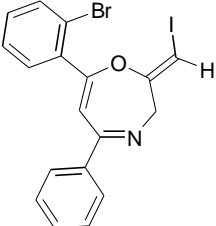
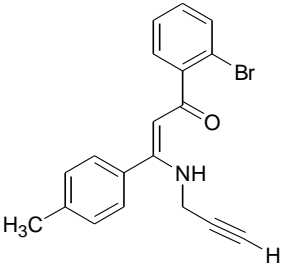
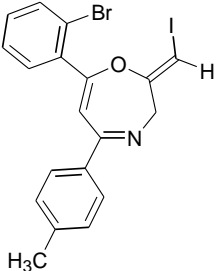
3.6 Optimize edilen koşullarla 2-haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşiklerinin sentezi.

2-Haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşiklerini oluşturan tepkime koşulları optimize edildikten sonra türevlendirme çalışmalarına başlanmıştır (Tablo 6). Bu amaçla üzerinde farklı elektron verici (CH₃) ve/veya elektron çekici (F, Br, CF₃) gruplar ihtiva eden 7 adet yeni 5,7-diaril-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevi sentezlenmiştir. [1,4]-Oksazepin **4** bileşikleri bu tepkimelerden %42-85 arasında değişen verimlerle izole edilmişlerdir (Tablo 6).

Tablo 6: 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4 türevlerinin sentezi.**

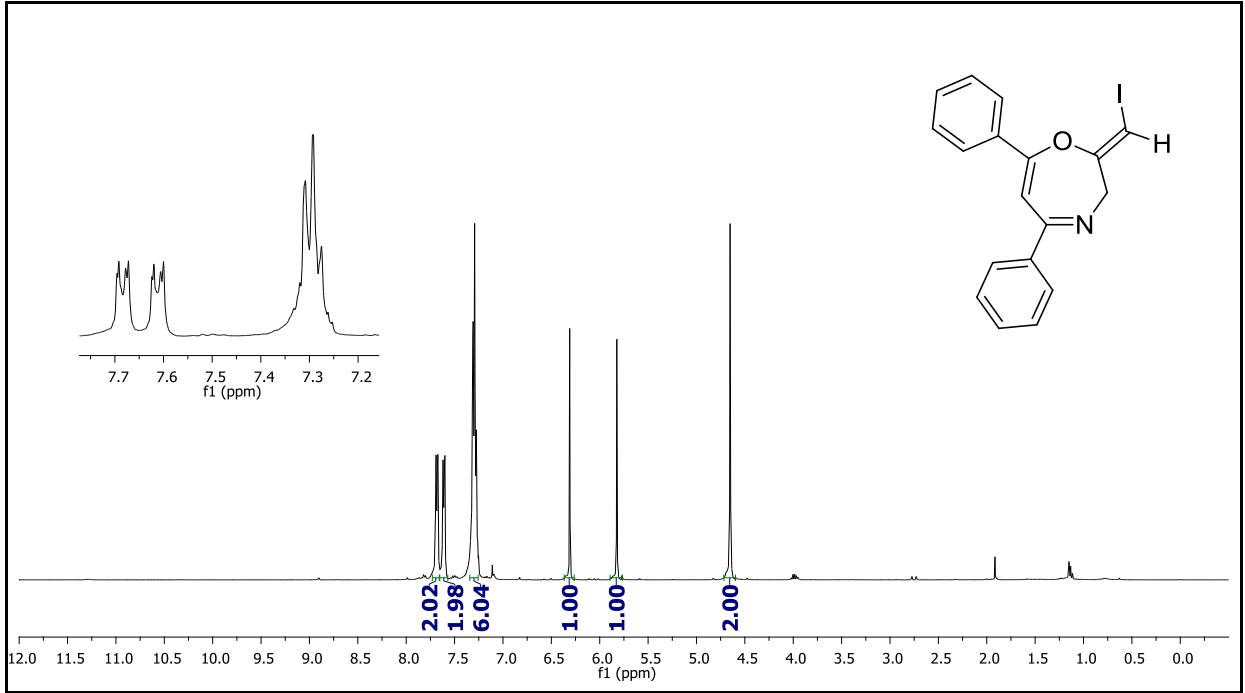
		
No	<i>N</i> -Proparjil- β -enaminon (1)	2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4)

1	 <p>1a</p>	 <p>4a (81%)</p>
2	 <p>1b</p>	 <p>4b (78%)</p>
3	 <p>1c</p>	 <p>4c (42%)</p>
4	 <p>1f</p>	 <p>4f (85%)</p>
5	 <p>1g</p>	 <p>4g (72%)</p>

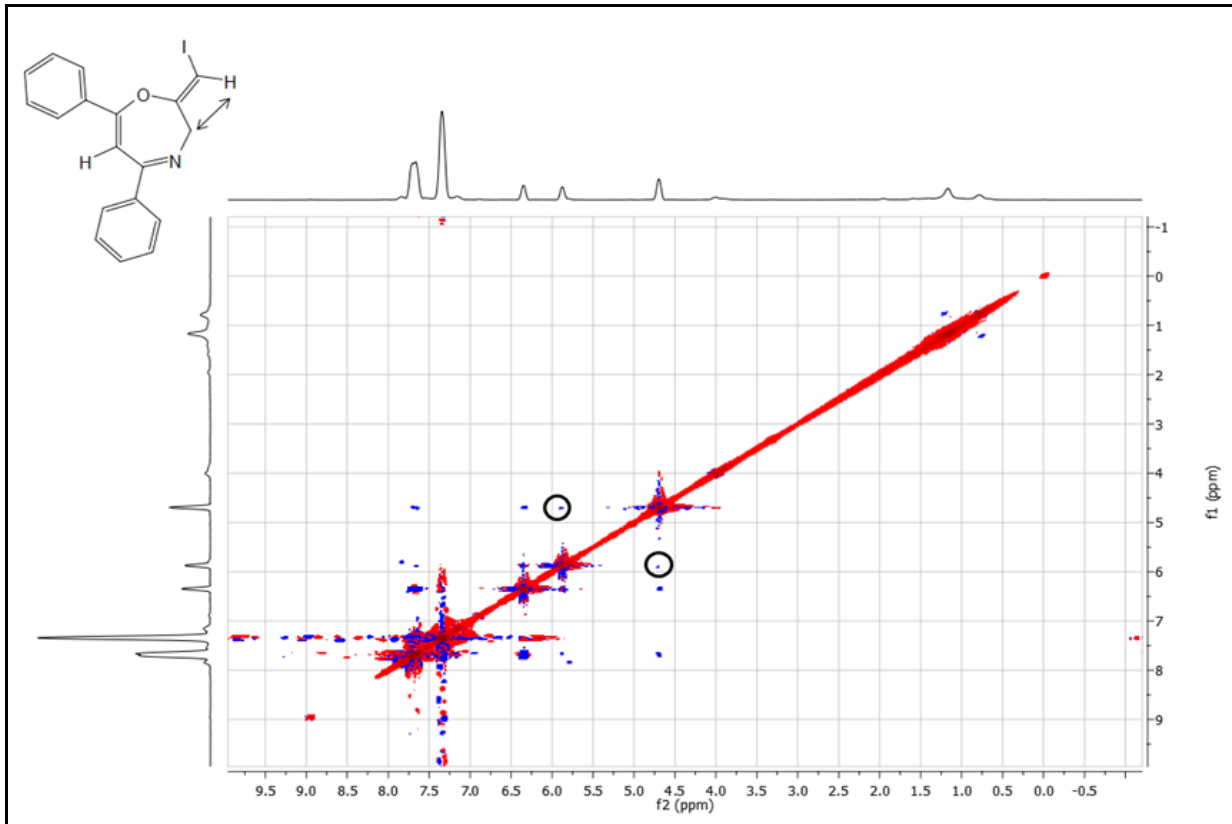
6	 <p>1h</p>	 <p>4h (66%)</p>
7	 <p>1i</p>	 <p>4i (55%)</p>

Sentezlenen 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşiklerinin yapısı deneysel kısımda gösterildiği üzere ^1H ve ^{13}C NMR, IR, MS ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Örnek olarak 5,7-difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin ^1H NMR, NOESY ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Figür 5, 6 ve 7’de gösterilmiştir. ^1H NMR spektrumunda halka üzerindeki azot atomuna komşu metilen (CH_2) protonları 4.65 ppm’de resonans olup singlet piki vermektedir (Figür 5). İyot atomunun bağlı olduğu ekzo çifte bağ karbonundaki proton ($=\text{CHI}$) 5.82 ppm’de resonans olup singlet olarak gözükmemektedir. Halkadaki olefinik proton ($=\text{C}-\text{H}$) ise 6.31 ppm’de resonans olup singlet piki vermektedir. Geriye kalan fenil protonları da 7.25-7.72 ppm arasında pik vermektedirler (Figür 5).

Önemli olarak 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4a** bileşiği bu tepkimelerden tek izomer olarak alınmıştır. NOESY ölçümü sonucunda bileşikteki ekzo çifte bağın stereokimyası “Z” olarak tayin edilmiştir. Figür 6’da bileşik **4a**’nın NOESY spektrumu verilmiştir. Spektrumda daireler içinde ve de bileşik yapısı üzerinde okla gösterildiği üzere ekzo çifte bağın hidrojeni ($=\text{CHI}$) ile halkadaki metilen (CH_2) hidrojenleri arasında NOE etkileşimi görülmektedir ki bu da çifte bağın stereokimyasının “Z” olduğunu açıkça göstermektedir.

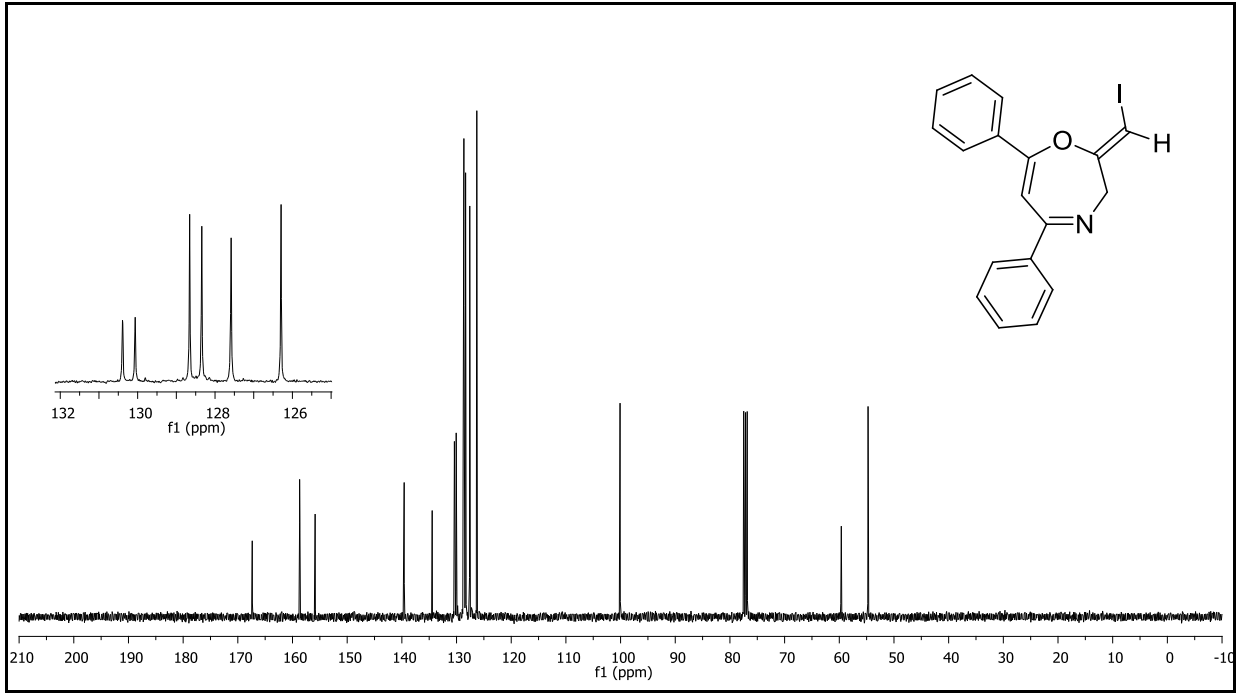


Figür 5: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



Figür 6: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin NOESY spektrumu.

Diğer taraftan bileşik **4a**'nın ^{13}C NMR spektrumunda görüldüğü üzere metilen karbonu (CH_2) 54.7 ppm'de pik vermektedir (Figür 7). İyot atomunun bağlı olduğu ekzo çifte bağ ($=\text{CHI}$) karbonunun piki ise 59.6 ppm'de gelmektedir. Halkadaki olefinik CH karbonuna ait pik 100.1 ppm'de resonans olmaktadır. Geriye kalan çifte bağ karbonları ile fenil gruplarının karbonları 126.3-130.4 ppm arasında pik vermektedirler (Figür 7).

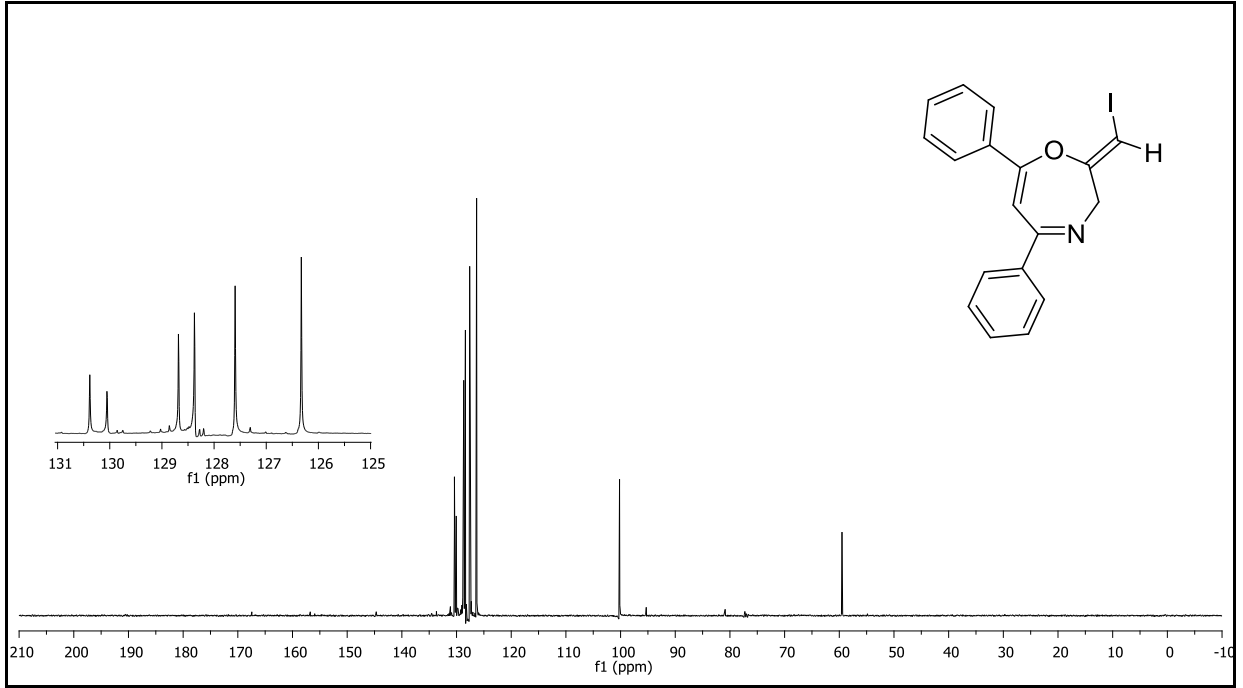


Figür 7: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

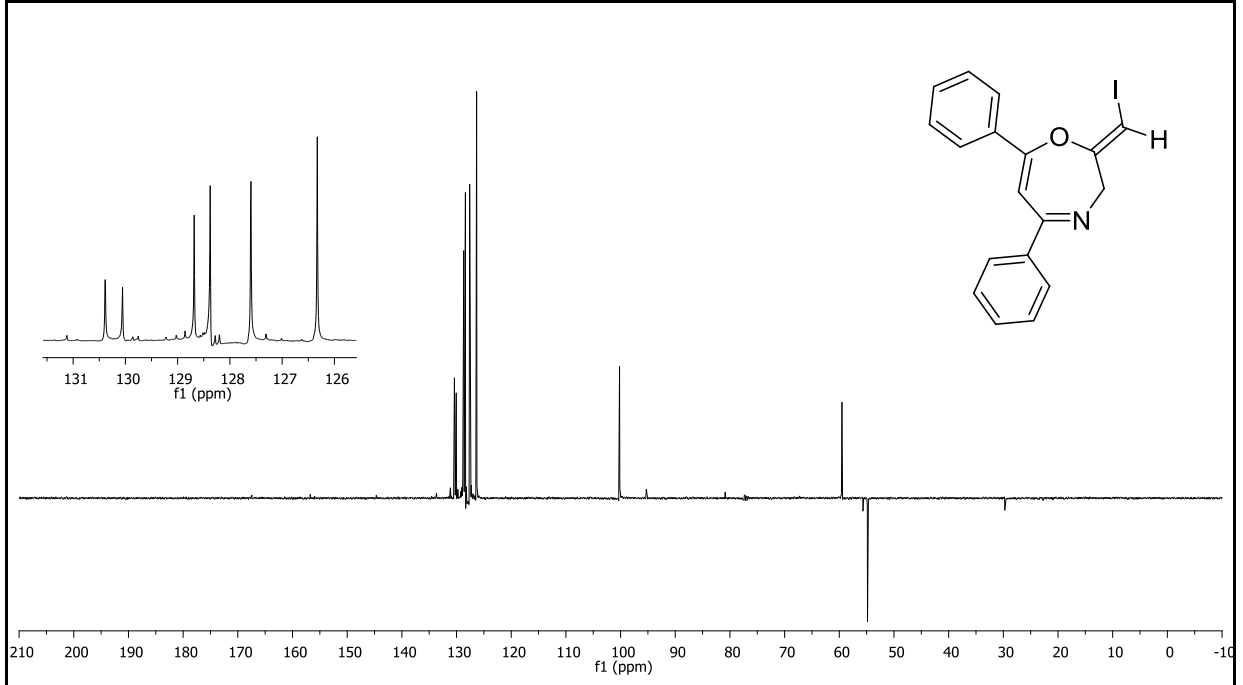
5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin ^{13}C DEPT-90, ^{13}C DEPT-135, COSY ve HETCOR NMR spektrumları da alınmış ve bu spektrumlar sırasıyla Figür 8, 9, 10 ve 11'de verilmiştir.

^{13}C DEPT-90 NMR spektrumunda sadece CH karbonlarına ait pikler gözükmemektedir (Figür 8). İyot atomunun bağlı olduğu ekzo çifte bağ ($=\text{CHI}$) karbonunun piki 59.6 ppm'de resonans olurken halkadaki olefinik CH karbonuna ait pik 100.1 ppm'de gelmektedir. Fenil grupları üzerindeki CH karbonları ise 126.3-167.4 ppm arasında pik vermektedirler (Figür 8).

^{13}C DEPT-135 NMR spektrumunda pozitif (yukarı) bölgede CH ve CH_3 karbonlarına ait pikler gözükürken negatif (aşağıdaki) bölgede ise CH_2 karbonlarına ait pikler gözükmemektedir (Figür 9). Yapıda CH_3 grubu olmadığı için pozitif bölgede yukarıda bahsedilen CH pikleri dışında fazladan herhangi bir pik yoktur. Beklenildiği üzere halkadaki metilen karbonunun (CH_2) piki 54.7 ppm'de negatif bölgede gözükmemektedir (Figür 9).

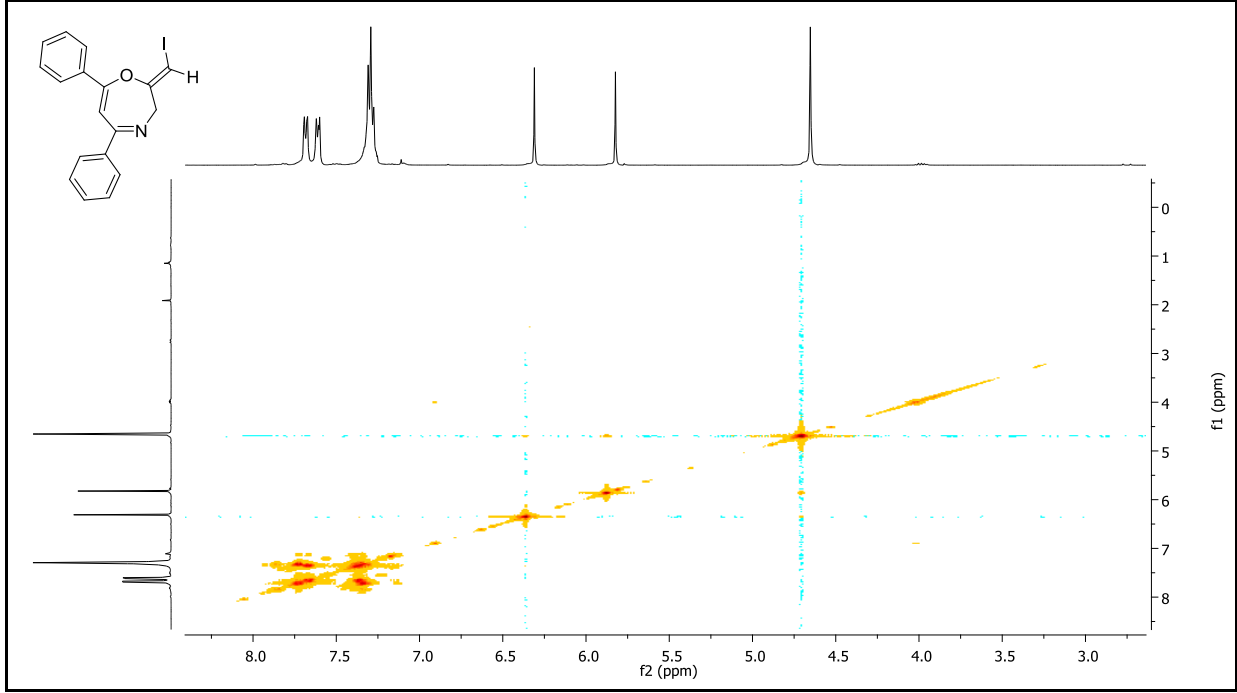


Figür 8: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin ^{13}C DEPT-90 NMR spektrumu.



Figür 9: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin ^{13}C DEPT-135 NMR spektrumu.

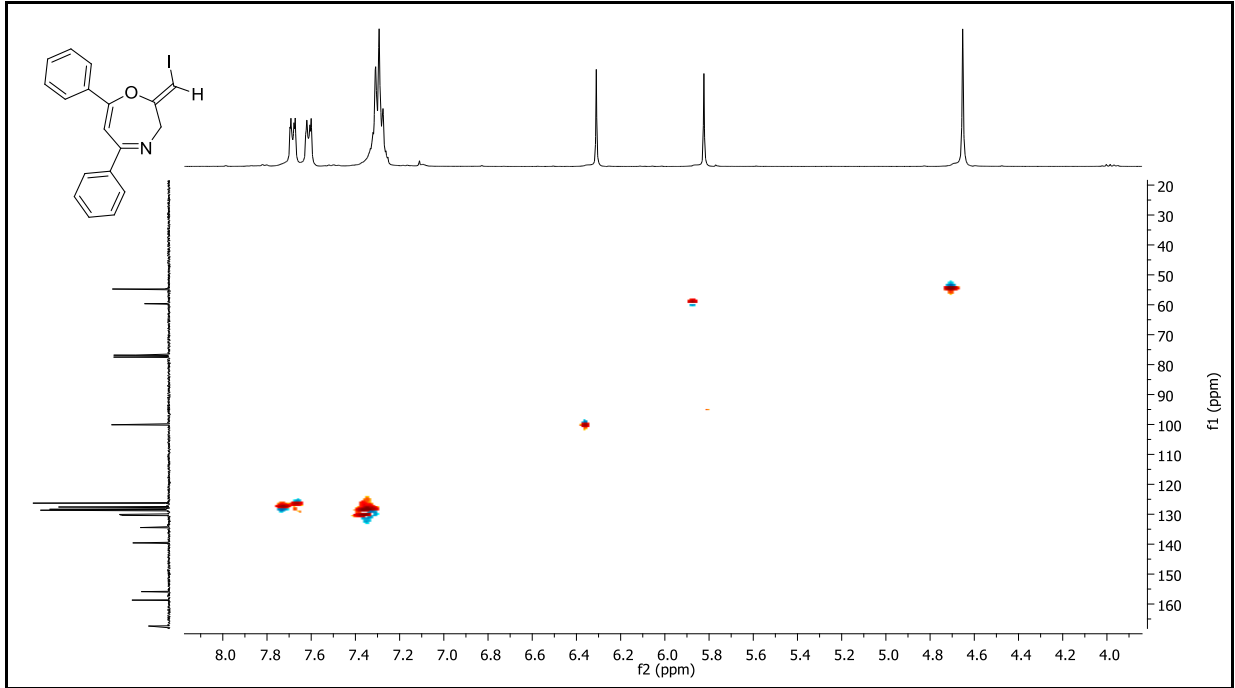
COSY NMR spektrumunda proton-proton etkileşimleri görülmektedir (Figür 10). Spektrum incelendiğinde proton-proton etkileşimlerinin sadece fenil hidrojenleri arasındaki olduğu görülmüştür. Bu etkileşimler de yaklaşık olarak 7.25-7.75 ppm arasında görülmektedir (Figür 10).



Figür 10: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin COSY NMR spektrumu.

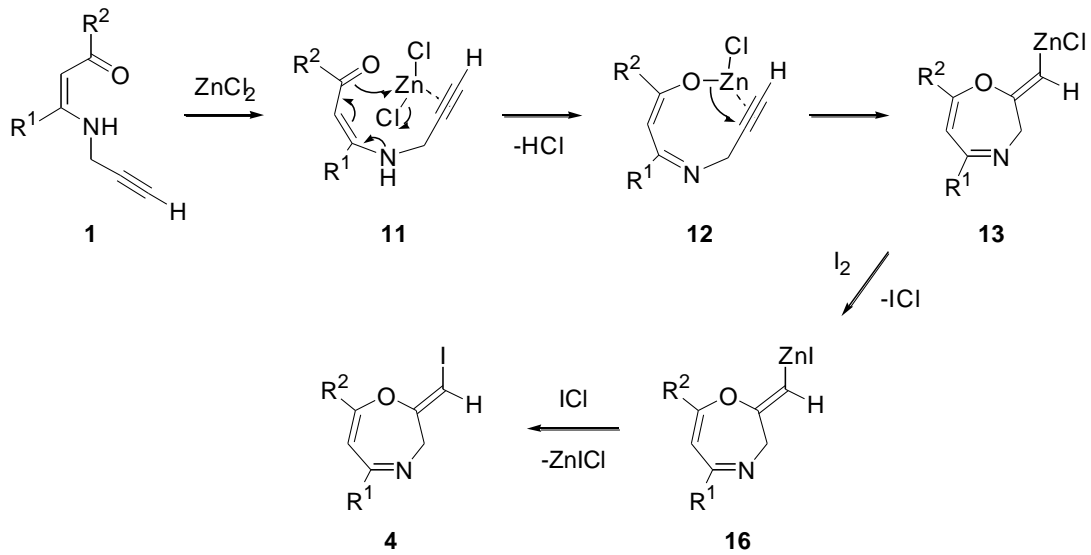
HETCOR NMR spektrumunda ise karbon atomları ile üzerlerindeki hidrojen atomları arasındaki karbon-proton etkileşimleri görülmektedir (Figür 11). Beklenildiği üzere karbon-proton etkileşimleri spektrumda net olarak görülmektedir (Figür 11).

2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşiklerinin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 17’de verilmiştir. İlk olarak alkinil grubunun çinko metaline koordinasyonu bu fonksiyonel grubun elektrofilik özelliğini artırırken ara ürün **11**’i oluşturmaktadır. Sonra vinilik amido-imido tautomerizasyonu sonucu karbonil oksijeninin çinko metaline koordinasyonu bileşik **12**’yi üretir ki bu alkinil ve karbonil gruplarını yakın mesafeye getirir. Daha sonra intramoleküler 7-ekzo-dig elektrofilik halkalaşması vinil çinko bileşiği **13**’ü meydana getirir. Bu bileşiğin de moleküler iyot ile etkileşimi bileşik **16**’yı oluşturur ki bunun da iyot monoklorür ile tepkimesi 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevlerini üretmektedir (Şema 17).



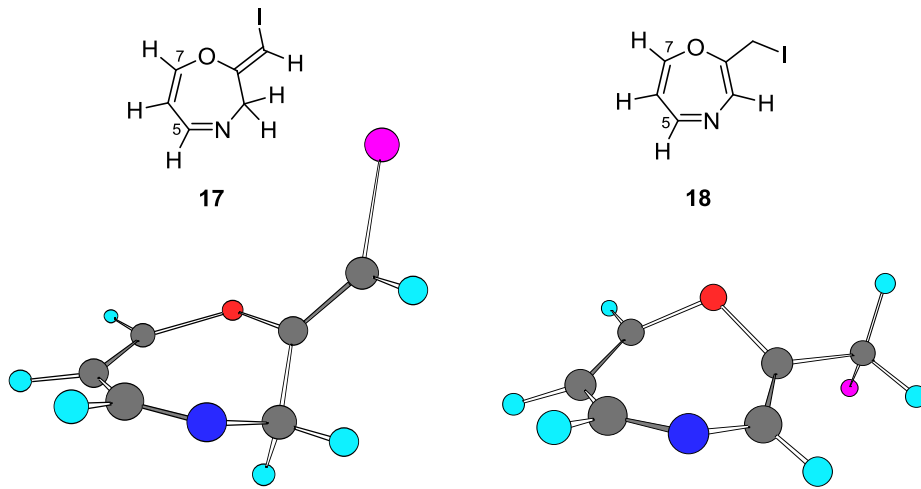
Figür 11: 5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**4a**) bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu.

Şema 17



3.7 2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** ve 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin **5** bileşiklerinin göreceli kararlılıklarının teorik olarak araştırılması.

Önceden bahsedildiği üzere bu tepkimelerde 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin **5** bileşiklerine hiç rastlanmamış olup sadece 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevlerinin olduğu gözlenmiştir. Diğer bir deyişle, 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin **5** bileşikleri tepkime koşullarında 1,3-H kayması ile 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevlerine dönüşmemektedir. Bu nedenle bu moleküllerin göreceli kararlılıkları örnek moleküller üzerinden teorik olarak araştırılmıştır. Bu amaçla **17** ve **18** molekülleri örnek bileşikler olarak seçilmiştir. Çünkü hesaplamaların daha kolay yapılabilmesi için bu moleküller 5 ve 7 pozisyonlarında sübstituent içermemektedirler (Figür 12).



Figür 12: DFT (B3LYP/6-311G*) seviyesinde optimize edilen 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (**17**) ve 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin (**18**) bileşiklerinin yapıları ve geometrileri.

Moleküller DFT (B3LYP/6-311G*) (DFT = Density Functional Theory) seviyesinde ve iyot atomu için MIDIX basis seti kullanılarak optimize edilmiştir. Yapılan hesaplamalarda bileşik **17**'nin **18**'e göre 0.19 kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur. Bileşik **17** ve **18**'in optimize edilen yapıları Figür 12'de gösterilmiştir. Figür 4'teki 2-metil-[1,4]-oksazepin (**15**) bileşiğinin aksine bileşik **18**'in bot (boat) konformasyonunda olduğu görülmüştür ki bu da bileşiğin antiaromatik karakterde olmadığını göstermektedir (Bileşik **15**'te halkayı oluşturan atomların düzlemsel yapıda olması bileşiğe az da olsa antiaromatik özellik kazandırmaktadır). Bileşik **18**'in düzlemsel yapıda olmaması (yani antiaromatik karakterde olmaması) bileşik **17**'ye kıyasla onu çok az kararsız yapmaktadır. Bileşik **17**'de ise halka iskeletindeki CH₂ grubunun varlığı düzlemsel yapıyı bozmakta ve molekül yarım bot konformasyonunu benimsemektedir. Özetle tepkime ortamında oluşan 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşiklerinin kendilerine göre çok az kararsız olan (yani 0.19 kcal/mol daha kararsız olan) 2-(iyodometil)-[1,4]-oksazepin **5** türevlerine dönüşme eğiliminde olmadıkları gözlenmiştir.

4.0 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu projede ilk olarak başlangıç maddeleri olan *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşikler hazırlanıp çeşitli Lewis asitleri varlığında bunların halkalaşma tepkimeleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki kaynayan diklormetan (DCM) veya kloroform (CHCl_3) içerisinde 1 ekivalent ZnCl_2 ile tepkimeye sokulduklarında *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşikler 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** türevlerini iyi ve yüksek verimlerle üretmiştir. Bu yeni tepkime çok sayıda *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşiği için genel olup birçok elektron çekici ve elektron verici grubun varlığına izin vermiştir. DCM içerisinde yapılan deneylere kıyasla kloroform içerisinde yapılan tepkimeler genellikle [1,4]-oksazepin **2** ürünlerini daha yüksek verimlerle ve kısa tepkime süreleri içerisinde üretmiştir.

Bu tepkimelerin kaynayan kloroform içerisinde 2.5 ekivalent ZnCl_2 ile moleküler iyot (I_2) varlığında gerçekleştirildiğinde 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevlerini oluşturduğu bulunmuştur. Bu tepkimelerden [1,4]-oksazepin **4** ürünleri tek izomer olarak alınmıştır. Çünkü örnek ürün [1,4]-oksazepin **4a** bileşiği üzerinde yapılan NOESY ölçümü bu bileşikteki ekzo çift bağın stereokimyasının “Z” olduğunu göstermiştir. Bu yeni tepkime de birçok *N*-proparjil- β -enaminon **1** bileşiği için genel olup farklı elektron çekici ve elektron verici grubun varlığını tolere etmiştir. Önemli olarak 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** bileşikler yapılarında iyot atomu ihtiva etmeleri nedeniyle metal eşleşme (kenetlenme) tepkimeleri açısından büyük potansiyele sahiptir. Çünkü bu bileşikler uygun reaktiflerle muamele edildiklerinde iyot pozisyonundan daha da türevlendirilebilir, böylece bu pozisyona değişik grupların takılmasıyla biyolojik ve tıbbi olarak daha aktif türevlerin sentezi mümkün olabilir.

Özetle bu projede 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** ve 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevlerinin sentezleri için iki yeni yöntem geliştirilmiştir. Planlanan tepkimeler istenen reaksiyonları vermiş ve hedeflenen ürünleri üretmiştir. İzole edilen bütün yeni bileşiklerin yapıları ^1H ve ^{13}C NMR, IR, MS ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Özetle proje çalışma takvimine göre başarılı bir şekilde tamamlanmıştır. Proje kapsamında literatürde önceden bilinmeyen birçok yeni [1,4]-oksazepin **2** ve **4** türevleri sentezlenmiş olup bu bileşiklerin faydalı biyolojik ve tıbbi aktivite gösterme potansiyeli vardır. Biyolojik aktivite testleri bu projenin kapsamı dışında olup yakın bir gelecekte ortak bir çalışma ile yaptırılacaktır. Bu türevlerden bir veya birkaçının istenilen düzeyde aktivite gösterebilecek olması projenin başarısını daha da artıracaktır.

Yarının genç bilim insanlarını yetiştirmede onların lisansüstü çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla projenin tamamı tez çalışması şeklinde yürütülmüştür. Yılmaz Kelgökmen (Bütünleşik Doktora öğrencisi), Yasemin Cayan (Y. Lisans öğrencisi), Ezel Dikmen (Y. Lisans öğrencisi), Elif Serel Yılmaz (Y. Lisans öğrencisi), Özge İbiş (Y. Lisans öğrencisi) ve Esra Korkmaz (Y. Lisans öğrencisi) araştırmacı ya da bursiyer olarak projede görev almıştır. Proje konusu bu öğrencilerin tez konularını ya da tez konularının bir kısmını teşkil etmiştir. Bu öğrencilerden Yılmaz Kelgökmen doktorasını, Elif Serel Yılmaz ile Özge İbiş yüksek lisans programlarını bu dönem (2017 güz döneminde) tamamlamak üzeredir. Yasemin Cayan şu anda Hayat Kimya (Kocaeli) firmasında, Ezel Dikmen ise Zentiva İlaç (Lüleburgaz) firmasında çalışmaktadır. Esra Korkmaz'ın ise Yüksek Lisans öğrenciliği devam etmektedir.

Proje kapsamında elde edilen deneysel sonuçlar aşağıda gösterildiği üzere yurtiçi ve yurtdışı kongrelerde tarafımdan veya öğrencilerim tarafından Sözlü Bildiri (EK 1, 3 ve 5) ya da Poster (EK 2, 4 ve 6) olarak sunulmuştur. Bildiri özetleri (Abstract'lar) ekte verilmiştir.

Sıra (EK)	Çıktı Türü	Yazarlar	Başlık	Yayın yeri	Durumu*
1 (EK 1)	Sözlü Bildiri	Yılmaz Kelgökmen Yasemin Çayan Metin Zora	2,3-Dihidro-1,4-oksazepin türevlerinin <i>N</i> -proparjilik β-enaminon bileşiklerinden sentezi	Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası Kongresi, 30 Mart–2 Nisan 2017, Side, Antalya; S5	Sunuldu
2 (EK 2)	Poster	Ezel Dikmen Yılmaz Kelgökmen Metin Zora	2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin türevlerinin <i>N</i> -proparjilik β-enaminon bileşiklerinden sentezi	Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası Kongresi, 30 Mart–2 Nisan 2017, Side, Antalya; P11	Sunuldu
3 (EK 3)	Sözlü Bildiri	Metin Zora Yılmaz Kelgökmen Yasemin Çayan	Development of a new methodology for synthesis of 1,4-oxazepines	254. American Chemical Society Meeting, Washington, DC, USA; 20–24 Ağustos 2017; ORGN 379	Sunuldu
4 (EK 4)	Poster	Metin Zora Ezel Dikmen Yılmaz Kelgökmen	Synthesis of 2-(iodomethylene)-2,3-dihydro-1,4-oxazepines	254. American Chemical Society Meeting, Washington, DC, USA; 20–24 Ağustos 2017; ORGN 630	Sunuldu
5 (EK 5)	Sözlü Bildiri	Yılmaz Kelgökmen Yasemin Çayan Metin Zora	<i>N</i> -Proparjilik β-enaminon bileşiklerinden 2,3-dihidro-1,4-oksazepin türevlerinin sentezi	29. Ulusal Kimya Kongresi, ODTÜ, Ankara; 10-14 Eylül 2017; Sözel Bildiri ID: 1136	Sunuldu
6 (EK 6)	Poster	Ezel Dikmen Yılmaz Kelgökmen Metin Zora	<i>N</i> -Proparjilik β-enaminon bileşiklerinden 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin türevlerinin sentezi	29. Ulusal Kimya Kongresi, ODTÜ, Ankara; 10-14 Eylül 2017; Poster ID: 1137	Sunuldu

* Hakem değerlendirmesinde, Yayınlanmaya kabul edildi, Yayınlandı

Proje kapsamında elde edilen deneysel sonuçlarla ilgili olarak bir makalemiz yayına gönderilmiş olup değerlendirme aşamasındadır. İkinci makaleninde yazma çalışmalarını tamamlamak üzereyiz. Makaleler yayına kabul edildiğinde Tübitak'a bildirilecektir.

5.0 DENEYSEL KISIM

Bu projede tanımlanan maddelerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker DPX 400 FT-NMR (400 MHz) spektrometresi ile çekilmiş olup kimyasal kayma değerleri (δ) tetrametilsilan (TMS) referansına göre verilmiştir. Spin-spin etkileşme sabitleri (J) Hertz (Hz) olarak, spin-spin yarılmaları ise s (singlet), br s (geniş sinlet), d (dublet), t (triplet), q (kuartet) ve m (multiplet) sembolleriyle gösterilmiştir. DEPT ^{13}C NMR sonuçları parantez içersinde C, CH, CH_2 and CH_3 olarak verilmiştir. İnfrared spektrumları ATR tekniği ile Perkin Elmer 1600 FT-IR spektrometresinde çekilmiş olup pik yerleri cm^{-1} olarak ifade edilmiştir. Pik büyüklükleri birbirlerine göre göreceli olarak g (geniş), çk (çok kuvvetli), k (kuvvetli), o (orta), z (zayıf) ve cz (çok zayıf) sembolleriyle verilmiştir.

Flaş kolon kromatografileri Merck (grade 9385, 230-400 mesh, 60 Å) marka silika jel ile gerçekleştirilmiştir. Rutin ince tabaka kromatografi (İTK) analizleri için Merck marka (Silica gel 60 F254, 0.25 mm) silika kaplı alüminyum plakalar kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisindeki (İTK) R_f (alıkoyma faktörü) değerleri için verilen karışık çözücü sistemleri hacim-hacim ilişkisine göre hazırlanmıştır.

Bütün reaktif kalitesindeki kimyasallar Aldrich veya Merck firmalarından satın alınmıştır. Teknik kalitedeki çözücüler ise Birpa, Delta ve Atabay firmalarından, reaktif kalitesindeki çözücüler ise Merck, Carlo-Erba veya Lab-Scan firmalarından satın alınmıştır. Teknik kalitedeki bütün çözücüler damıtılarak saflaştırılmıştır. Reaktif kalitedeki dietil eter, tetrahidrofuran (THF) ve dioksan çözücülerini sodyum üzerinden, diklormetan çözücüsü ise fosfor pentoksit üzerinden damıtılarak kurutulmuştur. Bu çalışmadaki bütün tepkimeler son derece kuru cam düzeneklerle argon gazı (0.1 psi) ile yaratılan inert bir atmosferde gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen α,β -alkinil keton **8**, *N*-proparjil- β -enaminon **1**, 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** ve 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 7, 8, 9 ve 10'da verilmiştir.

Genel Prosedür 1: α,β -Alkinil keton **8 türevlerinin sentezi (Tablo 1).** Uygun ariloil/alkanoil klorür **7** türevi (3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05 mmol) ve Et_3N (3.0 mmol) THF (7.5 mL) içerisinde oda sıcaklığında argon altında 10 dakika karıştırıldıktan sonra CuI (0.1 mmol) eklendi ve karışım 10 dakika daha karıştırıldı. Sonra karışıma uygun terminal alkin **6** bileşiğinin (2.5 mmol) 15 dakika süre içinde eklenmesinden sonra oluşan karışım oda sıcaklığında yaklaşık 6 saat boyunca karıştırıldı. Tepkimenin gidişatı rutin ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi ve tepkime terminal alkin **6** bileşiğinin İTK'de kayboluşuna kadar devam etti. Tepkime bittikten sonra karışıma etil asetat (50 mL) eklenerek organik faz önce 0.1 N HCl (10 mL), sonra da doymuş NH_4Cl çözeltisi (10 mL) ile ayırma hunisinde yıkanarak ekstrakte edildi. Fazlar ayrıldıktan sonra organik faz MgSO_4 ile kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 19/1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 1'deki α,β -alkinil keton **8** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

1,3-Difenilprop-2-in-1-on (8a) (Tablo 1, No 1). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve fenilasetilen (**6a**) (255.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %96 verimle (495.0 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.2 (C=O), 137.1 (C), 134.3 (CH), 133.2 (CH), 130.9 (CH), 129.7 (CH), 128.83 (CH), 128.77 (CH), 120.3 (C), 93.2 (C), 87.0 (C). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Chen, 2004, 2009; Cox, 2005; Gandeepan, 2012; Zhang, 2014).

1-Fenil-3-(*m*-tolil)prop-2-in-1-on (8b) (Tablo 1, No 2). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 3-etiniltoluen (**6b**) (290.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %95 verimle (523.1 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9 (C=O), 138.5 (C), 136.9 (C), 134.0 (CH), 133.5 (CH), 131.7 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 128.59 (CH), 128.57 (CH), 119.9 (C), 93.5 (C), 86.7 (C), 21.1 (CH₃). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Gandeepan, 2012; Bai, 2014; Li, 2014).

1-Fenil-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-on (8c) (Tablo 1, No 3). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 4-etiniltoluen (**6c**) (290.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %81 verimle (446.1 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27-8.19 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.0 (C=O), 141.6 (C), 136.9 (C), 134.0 (CH), 133.1 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 117.0 (C), 93.9 (C), 86.8 (C), 21.8 (CH₃) (İki CH piki üst üste çakışmaktadır). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Chen, 2004, 2009; Gandeepan, 2012; Bai, 2014; Li, 2014).

1-Fenil-3-(2-metoksifenil)prop-2-in-1-on (8d) (Tablo 1, No 4). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 2-etinilanisol (**6d**) (330.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %78 verimle (460.7 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34-8.28 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.40 (ddd, $J = 8.5$, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.1 (C=O), 161.9 (C), 137.1 (C), 134.9 (CH), 133.9 (CH), 132.7 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 120.7 (CH), 110.9 (CH), 109.3 (C), 91.2 (C), 90.6 (C), 55.9 (OCH₃). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Chen, 2009).

1-Fenil-3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-on (8e) (Tablo 1, No 5). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 4-etinilanisol (**6e**) (330.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %73 verimle (431.2 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.15 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.51-7.43 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H),

3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9 (C=O), 161.7 (C), 137.0 (C), 135.1 (CH), 133.9 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 114.4 (CH), 111.8 (C), 94.3 (C), 86.9 (C), 55.3 (OCH_3). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Chen, 2004, 2009; Bai, 2014; Zhang, 2014).

1-Fenil-3-(3-florofenil)prop-2-in-1-on (8f) (Tablo 1, No 6). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 1-etinil-3-florobenzen (**6f**) (300.3 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %59 verimle (330.7 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09-7.98 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.26 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.99 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 1.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.5 (C=O), 162.1 (d, $^1J = 248.2$ Hz, CF), 136.6 (C), 134.2 (CH), 130.4 (d, $^3J = 8.4$ Hz, CH), 129.4 (CH), 128.8 (d, $^4J = 3.1$ Hz, CH), 128.6 (CH), 121.8 (d, $^3J = 9.1$ Hz, C), 119.5 (d, $^2J = 23.3$ Hz, CH), 118.1 (d, $^2J = 21.2$ Hz, CH), 90.9 (d, $^4J = 3.4$ Hz, C), 87.1 (C). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Zhang, 2014).

1-Fenil-3-(4-(triflorometil)fenil)prop-2-in-1-on (8g) (Tablo 1, No 7). Benzoil klorür (**7a**) (421.7 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 4-etinil- α,α,α -triflorotoluen (**6g**) (425.3 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %60 verimle (411.4 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.10 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.8 (C=O), 136.7 (C), 134.6 (CH), 133.3 (CH), 132.4 (q, $^2J = 32.5$ Hz, C), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 125.8 (q, $^3J = 3.7$ Hz, CH), 124.1 (C), 123.2 (q, $^1J = 272.7$ Hz, CF_3), 90.6 (C), 88.2 (C). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Atobe, 2012; Bai, 2014).

1-(2-Bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (8h) (Tablo 1, No 8). 2-Bromobenzoil klorür (**7b**) (658.4 mg, 3.0 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve fenilasetilen (**6a**) (255.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %55 verimle (392.1 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.05 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6 (C=O), 137.6 (C), 135.0 (CH), 133.5 (CH), 133.2 (CH), 132.8 (CH), 131.1 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 121.3 (C), 120.1 (C), 94.3 (C), 88.1 (C). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Zhao, 2010).

1-(2-Bromofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-in-1-on (8i) (Tablo 1, No 9). 2-Bromobenzoil klorür (**7b**) (658.4 mg, 3.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et_3N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 4-etiniltoluen (**6c**) (290.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %61 verimle (456.2 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.7 (C=O), 141.9 (C), 137.9 (C), 135.0 (CH), 133.33 (CH), 133.29 (CH), 132.8 (CH), 129.6 (CH), 127.5 (CH), 121.3 (C), 117.0 (C), 95.1 (C), 88.1

(C), 21.9 (CH₃). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Takahashi, 2012).

1-(2-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-on (8j) (Tablo 1, No 10). 2-Bromobenzoil klorür (**7b**) (658.4 mg, 3.0 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (36.0 mg, 0.05 mmol), Et₃N (303.6 mg, 3.0 mmol), CuI (19.1 mg, 0.1 mmol) ve 4-etinilanisol (**6e**) (330.4 mg, 2.5 mmol) alınarak belirtilen ürün %67 verimle (527.9 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.44 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (C=O), 162.1 (C), 138.1 (C), 135.4 (CH), 135.0 (CH), 133.2 (CH), 132.6 (CH), 127.5 (CH), 121.2 (C), 114.6 (CH), 111.9 (C), 95.8 (C), 88.3 (C), 55.6 (OCH₃). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Takahashi, 2012).

Genel Prosedür 2: *N*-Proparjil-β-enaminon 1 bileşiklerinin sentezi (Tablo 2). Saf metanol (10 mL) içerisinde çözünmüş uygun α,β-alkinil keton **8** bileşiğinin (2.5 mmol) çözeltisine proparjilamin (**9**) (3.0 mmol) eklendi ve oluşan karışım 65 °C'de argon altında karıştırılarak yaklaşık 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin gidişatı rutin ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi ve tepkime alkinil keton **8** bileşiğinin İTK'de kayboluşuna kadar devam etti. Tepkime bittikten sonra çözücü düşük vakum altında uçuruldu ve üzerine etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (50 mL) konularak bir ayırma hunisine transfer edildi. Fazlar ayrıldıktan sonra su fazı etil asetat (3 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO₄ ile kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9/1 takiben 4/1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 2'deki *N*-proparjil-β-enaminon **1** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

1,3-Difenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1a) (Tablo 2, No 1). 1,3-Difenilprop-2-in-1-on (**8a**) (515.6 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %98 verimle (640.3 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.33 (br s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 8H), 5.85 (br s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.3 (C=O), 166.0 (C), 140.1 (C), 135.1 (C), 131.1 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 94.8 (CH), 79.9 (C), 72.6 (CH), 34.3 (CH₂). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Cacchi, 2008).

1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*m*-tolil)prop-2-en-1-on (1b) (Tablo 2, No 2). 1-Fenil-3-*m*-tolilprop-2-in-1-on (**8b**) (550.7 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %95 verimle (653.9 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.40 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.48-7.24 (m, 7H), 5.86 (s, 1H), 3.93 (dd, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.8 (C=O), 165.9 (C), 139.8 (C), 138.4 (C), 134.6 (C), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 124.7 (CH), 94.3 (CH), 79.8 (C), 72.4 (CH), 34.0 (CH₂), 21.2

(CH₃); MS (ESI, m/z): 276.14 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₈NO: 276.1383 [M+H]⁺, found: 276.1380.

1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (1c) (Tablo 2, No 3). 1-Fenil-3-*p*-tolilprop-2-in-1-on (**8c**) (550.7 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %92 verimle (633.3 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.40 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.9 (C=O), 166.1 (C), 140.0 (C), 131.9 (C), 130.9 (C), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 94.5 (CH), 79.9 (C), 72.4 (CH), 34.1 (CH₂), 21.3 (CH₃) (İki CH piki üst üste çakışmaktadır). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Karabiyikoglu, 2015).

1-Fenil-3-(2-metoksifenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1d) (Tablo 2, No 4). 1-Fenil-3-(2-metoksifenil)prop-2-in-1-on (**8d**) (590.7 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %80 verimle (582.7 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.51 (br s, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 5H), 2.27 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.8 (C=O), 163.3 (C), 156.0 (C), 140.1 (C), 131.2 (CH), 130.7 (CH), 129.8 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 123.6 (C), 120.9 (CH), 110.8 (CH), 94.0 (CH), 79.4 (C), 72.1 (CH), 55.5 (OCH₃), 33.8 (CH₂); MS (ESI, m/z): 292.13 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₈NO₂: 292.1332 [M+H]⁺, found: 292.1341.

1-Fenil-3-(4-metoksifenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1e) (Tablo 2, No 5). 1-Fenil-3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-on (**8e**) (590.7 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %98 verimle (713.8 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.35 (br s, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.98 (dd, *J* = 6.3 and 2.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.0 (C=O), 166.0 (C), 161.0 (C), 140.2 (C), 131.0 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 114.2 (CH), 94.7 (CH), 80.1 (C), 72.5 (CH), 55.5 (OCH₃), 34.4 (CH₂) (İki C piki üst üste çakışmaktadır). Spektroskopik data bu bileşik için önceden rapor edilen verilerle uyum içerisindedir (Karabiyikoglu, 2015).

1-Fenil-3-(3-florofenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1f) (Tablo 2, No 6). 1-Fenil-3-(3-florofenil)prop-2-in-1-on (**8f**) (560.6 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %90 verimle (628.4 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (br s, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 4H), 7.33-7.14 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.5 (C=O), 164.2 (C), 162.7 (d, ¹*J* = 248.4 Hz, CF), 139.8 (C), 137.0 (d, ³*J* = 7.6 Hz, C), 131.3 (CH), 130.6 (d, ³*J* = 8.2 Hz, CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 123.8 (d, ⁴*J* = 3.1 Hz, CH), 116.9 (d, ²*J* = 21.0

Hz, CH), 115.2 (d, $^2J = 22.7$ Hz, CH), 94.8 (CH), 79.7 (C), 72.8 (CH), 34.3 (CH₂); IR (neat): 3222, 1600, 1570, 1549, 1520, 1474, 1431, 1323, 1299, 1284, 1265, 1250, 1226, 1203, 1025, 1000, 965, 876, 788 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 280.11 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₅FNO: 280.1132 [M+H]⁺, found: 280.1134.

1-Fenil-3-(4-(triflorometil)fenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1g) (Tablo 2, No 7).

1-Fenil-3-(4-(triflorometil)fenil)prop-2-in-1-on (**8g**) (685.6 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %81 verimle (666.9 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 3.87 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.4 (C=O), 164.0 (C), 139.6 (C), 138.4 (C), 131.8 (q, $^2J = 32.7$ Hz, C), 131.3 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 125.7 (q, $^3J = 3.7$ Hz, CH), 123.8 (q, $^1J = 272.4$ Hz, CF₃), 94.9 (CH), 79.5 (C), 72.8 (CH), 34.2 (CH₂); MS (ESI, m/z): 330.11 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₅F₃NO: 330.1100 [M+H]⁺, found: 330.1100.

1-(2-Bromofenil)-3-fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1h) (Tablo 2, No 8).

1-(2-Bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (**8h**) (712.8 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %87 verimle (740.0 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (br s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 6H), 7.30 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.4, 2.5$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.1 (C=O), 165.8 (C), 143.1 (C), 134.4 (C), 133.4 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 119.5 (CBr), 98.4 (CH), 79.6 (C), 72.8 (CH), 34.4 (CH₂); IR (neat): 3290, 1731, 1588, 1560, 1483, 1461, 1427, 1317, 1244, 1145, 1082, 1023, 949, 751 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 340.03 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₅⁷⁹BrNO: 340.0332 [M+H]⁺, found: 340.0333.

1-(2-Bromofenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on (1i) (Tablo 2, No 9).

1-(2-Bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-in-1-on (**8i**) (747.9 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %85 verimle (752.8 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.13 (br s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.20 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.00 (dd, $J = 6.4, 2.5$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.9 (C=O), 166.1 (C), 143.2 (C), 140.3 (C), 133.4 (CH), 131.5 (C), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 119.5 (CBr), 98.3 (CH), 79.8 (C), 72.7 (CH), 34.4 (CH₂), 21.4 (CH₃); IR (neat): 3280, 1586, 1571, 1492, 1310, 1256, 1046, 1080, 1021, 827, 791, 757 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 354.05 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₇⁷⁹BrNO: 354.0488 [M+H]⁺, found: 354.0489.

1-(2-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (1j) (Tablo 2, No 10).

1-(2-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-on (**8j**) (787.9 mg, 2.5 mmol) ve proparjilamin (**9**) (165.3 mg, 3.0 mmol) alınarak belirtilen ürün %76 verimle (703.5 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (br s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.45 (br s, 1H), 4.00 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.8 (C=O), 165.9 (C), 161.1 (C), 143.3 (C), 133.4 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (C), 119.5 (CBr), 114.2 (CH), 98.3 (CH), 79.9 (C), 72.7 (CH), 55.5 (OCH₃), 34.5 (CH₂); IR (neat): 3286, 1587, 1558, 1490, 1323, 1296, 1247, 1174, 1083, 1021, 873, 759 cm⁻¹; MS (ESI, *m/z*): 370.04 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₇⁷⁹BrNO₂: 370.0437 [M+H]⁺, found: 370.0440.

Genel Prosedür 3: 2-Metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 türevlerinin sentezi (Tablo 4).

Kloroform (5 mL) içerisinde çözünmüş uygun *N*-proparjil β-enaminon **1** bileşiğinin (0.30 mmol) çözeltisine ZnCl₂ (0.30 mmol) eklendi ve oluşan karışım 61 °C'de argon altında karıştırılarak yaklaşık 1.5-6.0 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin gidişatı rutin ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi ve tepkime *N*-proparjil β-enaminon **1** bileşiğinin İTK'de kayboluşuna kadar devam etti. Tepkime bittikten sonra çözücü düşük vakum altında uçuruldu ve üzerine etil asetat (40 mL) ve doymuş NH₄Cl çözeltisi (15 mL) konularak bir ayırma hunisine transfer edildi. Fazlar ayrıldıktan sonra su fazı etil asetat (2 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO₄ ile kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9/1 takiben 4/1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 4'teki 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **2** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

5,7-Difenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2a) (Tablo 4, No 1).

1,3-Difenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1a**) (78.4 mg, 0.30 mmol) ve ZnCl₂ (40.9 mg, 0.30 mmol) alınarak belirtilen ürün %95 verimle (74.5 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.72 (m, 4H), 7.51-7.38 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C), 159.0 (C), 158.2 (C), 139.8 (C), 135.2 (C), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 99.8 (CH), 94.0 (CH₂), 55.6 (CH₂); IR (neat): 3104, 3059, 2994, 2955, 2837, 1656, 1627, 1587, 1570, 1491, 1446, 1361, 1313, 1290, 1260, 1230, 1191, 1176, 1110, 1076, 1055, 1027, 999, 946, 926, 882, 832, 804, 762 cm⁻¹; MS (ESI, *m/z*): 262.12 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₆NO: 262.1226 [M+H]⁺, found: 262.1236.

7-Fenil-2-metilen-5-(*m*-tolil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2b) (Tablo 4, No 2).

1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*m*-tolil)prop-2-en-1-on (**1b**) (90.9 mg, 0.33 mmol) ve ZnCl₂ (45.0 mg, 0.33 mmol) alınarak belirtilen ürün %74 verimle (67.3 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.37-7.24 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (C), 158.9 (C), 158.2 (C), 139.7 (C), 138.1 (C), 135.3

(C), 130.9 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 124.7 (CH), 99.9 (CH), 93.9 (CH₂), 55.5 (CH₂), 21.5 (CH₃); IR (neat): 3056, 3026, 2920, 1707, 1657, 1622, 1596, 1546, 1491, 1447, 1373, 1315, 1260, 1198, 1067, 1044, 1024, 999, 907, 831, 787, 764 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 276.14 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₈NO: 276.1383 [M+H]⁺, found: 276.1394.

7-Fenil-2-metilen-5-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2c) (Tablo 4, No 3). 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (**1c**) (88.1 mg, 0.32 mmol) ve ZnCl₂ (43.6 mg, 0.32 mmol) alınarak belirtilen ürün %74 verimle (65.2 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.74 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C), 158.8 (C), 158.4 (C), 140.2 (C), 137.1 (C), 135.3 (C), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 100.0 (CH), 93.7 (CH₂), 55.4 (CH₂), 21.4 (CH₃); IR (neat): 3112, 3055, 3025, 3000, 2962, 2836, 1659, 1624, 1584, 1561, 1508, 1492, 1446, 1362, 1316, 1292, 1264, 1229, 1198, 1179, 1109, 1063, 1028, 950, 882, 854, 812, 758 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 276.14 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₈NO: 276.1383 [M+H]⁺, found: 276.1386.

7-Fenil-2-metilen-5-(2-metoksifenil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2d) (Tablo 4, No 4). 1-Fenil-3-(2-metoksifenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1d**) (110.7 mg, 0.38 mmol) ve ZnCl₂ (51.8 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %66 verimle (73.1 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.69 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (C), 157.8 (C), 157.3 (C), 156.8 (C), 135.5 (C), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 128.6 (CH), 126.4 (CH), 120.9 (CH), 111.6 (CH), 102.6 (CH), 94.2 (CH₂), 55.9 (OCH₃), 55.7 (CH₂) (Bir C piki bir CH piki ile üst üste çakışmaktadır); IR (neat): 3059, 2937, 2836, 1731, 1710, 1657, 1623, 1597, 1567, 1487, 1461, 1434, 1365, 1321, 1241, 1179, 1161, 1120, 1063, 1046, 1020, 904, 813, 751 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 292.13 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₈NO₂: 292.1332 [M+H]⁺, found: 292.1345.

7-Fenil-2-metilen-5-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2e) (Tablo 4, No 5). 1-Fenil-3-(4-metoksifenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1e**) (131.1 mg, 0.45 mmol) ve ZnCl₂ (61.3 mg, 0.45 mmol) alınarak belirtilen ürün %73 verimle (95.7 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.74 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (C), 161.4 (C), 158.9 (C), 158.6 (C), 135.4 (C), 132.4 (C), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 126.4 (CH), 113.8 (CH), 99.9 (CH), 93.7 (CH₂), 55.5 (OCH₃), 55.3 (CH₂); IR (neat): 3081, 3052, 2996, 2953, 2835, 1656, 1630, 1604, 1586, 1562, 1510, 1492, 1462, 1432, 1367, 1315, 1299, 1254, 1199, 1172, 1109, 1063, 1029, 999, 869, 856, 820, 762

cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 292.13 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₈NO₂: 292.1332 [M+H]⁺, found: 292.1346.

7-Fenil-5-(3-florofenil)-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2f) (Tablo 4, No 6). 1-Fenil-3-(3-florofenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1f**) (89.4 mg, 0.32 mmol) ve ZnCl₂ (43.6 mg, 0.32 mmol) alınarak belirtilen ürün %90 verimle (80.5 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.74 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.37 (td, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (tdd, *J* = 8.3, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C), 162.9 (d, ¹*J* = 246.2 Hz, CF), 159.5 (C), 158.0 (C), 142.1 (d, ³*J* = 7.1 Hz, C), 135.1 (C), 130.4 (CH), 130.0 (d, ³*J* = 8.0 Hz, CH), 128.7 (CH), 126.4 (CH), 123.2 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, CH), 116.7 (d, ²*J* = 21.6 Hz, CH), 114.5 (d, ²*J* = 22.7 Hz, CH), 99.2 (CH), 94.4 (CH₂), 55.6 (CH₂). IR (neat): 3102, 2993, 2951, 2837, 1731, 1704, 1656, 1624, 1569, 1483, 1447, 1431, 1361, 1313, 1296, 1261, 1248, 1196, 1174, 1104, 1077, 1055, 874, 825, 790, 762 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 280.11 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₅FNO: 280.1132 [M+H]⁺, found: 280.1137.

7-Fenil-5-(4-(triflorometil)fenil)-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2g) (Tablo 4, No 7). 1-Fenil-3-(4-(triflorometil)fenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1g**) (98.8 mg, 0.30 mmol) ve ZnCl₂ (40.9 mg, 0.30 mmol) alınarak belirtilen ürün %82 verimle (81.0 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C), 159.8 (C), 157.8 (C), 143.1 (C), 135.0 (C), 131.9 (q, ²*J* = 32.4 Hz, C), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (q, ³*J* = 3.7 Hz, CH), 124.2 (q, ¹*J* = 272.2 Hz, CF₃), 99.0 (CH), 94.7 (CH₂), 55.8 (CH₂); IR (neat): 3109, 3085, 3054, 3039, 1660, 1623, 1586, 1565, 1491, 1446, 1408, 1365, 1326, 1315, 1264, 1201, 1183, 1153, 1105, 1067, 1014, 947, 884, 861, 819, 759 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 330.11 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₅F₃NO: 330.1100 [M+H]⁺, found: 330.1101.

7-(2-Bromofenil)-5-fenil-2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2h) (Tablo 4, No 8). 1-(2-Bromofenil)-3-fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1h**) (88.5 mg, 0.26 mmol) ve ZnCl₂ (35.4 mg, 0.26 mmol) alınarak belirtilen ürün %81 verimle (71.7 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C), 159.7 (C), 158.9 (C), 139.2 (C), 137.9 (C), 133.5 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 127.54 (CH), 127.47 (CH), 122.1 (CBr), 104.7 (CH), 94.2 (CH₂), 55.6 (CH₂); IR (neat): 3246, 3055, 2966, 2841, 1655, 1629, 1587, 1563, 1485, 1464, 1434, 1360, 1313, 1253, 1189, 1180, 1114, 1077, 1064, 1025, 953, 857, 831, 755 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 340.03 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₅⁷⁹BrNO: 340.0332 [M+H]⁺, found: 340.0332.

7-(2-Bromofenil)-2-metilen-5-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2i) (Tablo 4, No 9). 1-(2-Bromofenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (**1i**) (102.7 mg, 0.29 mmol) ve ZnCl_2 (39.5 mg, 0.29 mmol) alınarak belirtilen ürün %90 verimle (92.4 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.70 (s, 3H), 4.40 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C), 159.5 (C), 159.0 (C), 140.5 (C), 137.8 (C), 136.3 (C), 133.4 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 122.1 (CBr), 104.8 (CH), 94.0 (CH_2), 55.4 (CH_2), 21.5 (CH_3); IR (neat): 2951, 2920, 2839, 1656, 1626, 1610, 1589, 1562, 1509, 1467, 1434, 1353, 1310, 1277, 1252, 1181, 1107, 1071, 1040, 1030, 861, 812, 754 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z): 354.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}$: 354.0488 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 354.0489.

7-(2-Bromofenil)-2-metilen-5-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (2j) (Tablo 4, No 10). 1-(2-Bromofenil)-3-(4-metoksifenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1j**) (74.0 mg, 0.20 mmol) ve ZnCl_2 (27.3 mg, 0.20 mmol) alınarak belirtilen ürün %90 verimle (66.6 mg) sentezlendi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.77 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.68 (s, 3H), 4.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (C), 161.4 (C), 159.33 (C), 159.30 (C), 137.9 (C), 133.4 (CH), 131.9 (C), 130.87 (CH), 130.83 (CH), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 122.1 (CBr), 113.7 (CH), 104.8 (CH), 93.7 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 55.3 (CH_2); IR (neat): 2993, 2952, 2835, 1656, 1627, 1603, 1587, 1569, 1510, 1492, 1461, 1361, 1312, 1192, 1168, 1107, 1072, 1028, 1000, 945, 855, 821, 759 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z): 370.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_2$: 370.0437 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 370.0442.

Genel Prosedür 4: 2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 4 türevlerinin sentezi (Tablo 6). DCM (10 mL) içerisinde çözünmüş *N*-proparjil β -enaminon **1a** bileşiğinin (0.38 mmol) üzerine sırasıyla ZnCl_2 (0.95 mmol) ve I_2 (0.38 mmol) eklenerek oluşan karışım 40 °C'de argon altında karıştırılarak yaklaşık 6.0 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin gidişatı rutin ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi ve tepkime *N*-proparjil β -enaminon **1a** bileşiğinin İTK'de kayboluşuna kadar devam etti. Tepkime bittikten sonra üzerine su (50 mL) konularak bir ayırma hunisine transfer edildi. Fazlar ayrıldıktan sonra su fazı etil asetat (2 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO_4 ile kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 19/1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 6'daki 2-haloalkiliden-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin **4** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

5,7-Difenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4a) (Tablo 6, No 1). 1,3-Difenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (**1a**) (100.4 mg, 0.38 mmol), ZnCl_2 (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I_2 (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %81 verimle (119.0 mg) sentezlendi. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.66 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.65 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 158.7 (C), 155.9 (C), 139.6 (C), 134.5 (C), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.3 (CH), 100.1 (CH), 59.6 (CHI), 54.7(CH₂); IR (neat): 3058, 3034, 2954, 2921, 2851, 1966, 1953, 1737, 1632, 1615, 1586, 1561, 1493, 1446, 1434, 1362, 1321, 1287, 1259, 1230, 1186, 1141, 1018, 994, 934, 836, 827, 758, 726, 693, 682, 669, 648, 583 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 388.02 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₅INO: 388.0193 [M+H]⁺, found: 388.0195.

7-Fenil-2-(iyodometilen)-5-(*m*-tolil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4b) (Tablo 6, No 2). 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*m*-tolil)prop-2-en-1-on (104.6 mg, 0.38 mmol), ZnCl₂ (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I₂ (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %78 verimle (119.0 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.8 (C), 158.7 (C), 156.0 (C), 139.8 (C), 138.2 (C), 134.6 (C), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.4 (CH), 124.9 (CH), 100.4 (CH), 59.6 (CHI), 54.8 (CH₂), 21.5 (CH₃); IR (neat): 3061, 3023, 2948, 1735, 1617, 1596, 1562, 1491, 1477, 1437, 1340, 1324, 1281, 1261, 1215, 1173, 1133, 1104, 1019, 933, 869, 834, 784, 756, 685, 646, 616, 588, 530 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 402.04 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₇INO: 402.0349 [M+H]⁺, found: 402.0352.

7-Fenil-2-(iyodometilen)-5-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4c) (Tablo 6, No 3). 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (104.6 mg, 0.38 mmol), ZnCl₂ (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I₂ (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %42 verimle (64.0 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.55 (m, 4H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 158.6 (C), 156.2 (C), 140.3 (C), 137.1 (C), 134.7 (C), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 100.4 (CH), 59.4 (CHI), 54.8 (CH₂), 21.5 (CH₃); IR (neat): 3070, 3028, 2966, 1733, 1633, 1616, 1580, 1556, 1491, 1451, 1437, 1405, 1359, 1321, 1289, 1262, 1232, 1206, 1180, 1140, 1112, 1089, 1036, 1018, 996, 930, 867, 842, 817, 761, 714, 690, 674, 649, 624, 552 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 402.04 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₇INO: 402.0349 [M+H]⁺, found: 402.0351.

7-Fenil-5-(3-florofenil)-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4f) (Tablo 6, No 4). 1-Fenil-3-(3-florofenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (106.1 mg, 0.38 mmol), ZnCl₂ (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I₂ (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %85 verimle (130.9 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.38 (td, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.79 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (C), 162.8 (d, ¹*J* = 246.3 Hz, CF), 159.2 (C), 155.7 (C), 142.0 (d, ³*J* = 7.1 Hz, C), 134.4 (C), 130.6 (CH), 129.9 (d, ³*J* = 8.1 Hz, CH), 128.8 (CH), 126.4 (CH), 123.4 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, CH), 117.0 (d, ²*J* = 21.2 Hz, CH), 114.7 (d, ²*J* = 22.6

Hz, CH), 99.6 (CH), 60.1 (CHI), 55.0 (CH₂); IR (neat): 3065, 2969, 1661, 1632, 1617, 1562, 1496, 1481, 1445, 1429, 1365, 1319, 1305, 1289, 1253, 1179, 1038, 1021, 981, 929, 891, 873, 791, 758, 719, 684, 649, 628, 589, 525 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 406.01 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₄FINO: 406.0099 [M+H]⁺, found: 406.0096.

7-Fenil-2-(iyodometilen)-5-(4-(triflorometil)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4g) (Tablo 6, No 5). 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(4-(triflorometil)fenil)-prop-2-en-1-on (125.1 mg, 0.38 mmol), ZnCl₂ (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I₂ (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %72 verimle (124.5 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.81 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (C), 159.5 (C), 155.6 (C), 143.0 (C), 134.3 (C), 131.9 (q, ²*J* = 32.4 Hz, C), 130.7 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (q, ³*J* = 3.7 Hz, CH), 124.1 (q, ¹*J* = 272.4 Hz, CF₃), 99.4 (CH), 60.5 (CHI), 55.2 (CH₂); IR (neat): 3082, 2350, 2318, 1745, 1628, 1611, 1584, 1562, 1493, 1448, 1429, 1406, 1367, 1322, 1308, 1261, 1232, 1186, 1161, 1144, 1106, 1066, 992, 969, 930, 868, 849, 816, 775, 761, 731, 678, 648, 602, 590, 516 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 456.01 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₉H₁₄F₃INO: 456.0067 [M+H]⁺, found: 456.0072.

7-(2-Bromofenil)-5-fenil-2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4h) (Tablo 6, No 6). 1-(2-Bromofenil)-3-fenil-3-(prop-2-in-1-ilamino)prop-2-en-1-on (129.3 mg, 0.38 mmol), ZnCl₂ (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I₂ (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %66 verimle (116.9 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.78 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.30 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.92 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C), 159.2 (C), 156.5 (C), 139.3 (C), 137.3 (C), 133.5 (CH), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (C), 128.5 (CH), 127.65 (CH), 127.61 (CH), 122.2 (CBr), 105.1 (CH), 59.9 (CHI), 55.0 (CH₂); IR (neat): 3060, 2974, 2840, 1732, 1636, 1588, 1562, 1482, 1467, 1427, 1356, 1320, 1297, 1250, 1217, 1178, 1137, 1084, 1059, 1018, 1000, 931, 872, 835, 755, 719, 696, 640, 611, 584, 545 cm⁻¹; MS (ESI, m/z): 465.93 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₈H₁₄⁷⁹BrINO: 465.9298 [M+H]⁺, found: 465.9301.

7-(2-Bromofenil)-2-(iyodometilen)-5-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin (4i) (Tablo 6, No 7). 1-(2-Bromofenil)-3-(prop-2-in-1-ilamino)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on (134.6 mg, 0.38 mmol), ZnCl₂ (130.4 mg, 0.95 mmol) ve I₂ (97.1 mg, 0.38 mmol) alınarak belirtilen ürün %55 verimle (100.3 mg) sentezlendi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C), 159.0 (C), 156.7 (C), 140.5 (C), 137.3 (C), 136.5 (C), 133.5 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 129.2 (CH), 127.58 (CH), 127.56 (CH), 122.2 (CBr), 105.2 (CH), 59.6 (CHI), 54.8 (CH₂), 21.5 (CH₃); IR (neat): 3055, 3024, 2971, 2841, 1734, 1638, 1624, 1580, 1560, 1510, 1464, 1429, 1349, 1321, 1296, 1252, 1228, 1209,

1178, 1136, 1113, 1084, 1057, 1018, 997, 965, 947, 932, 845, 811, 776, 754, 721, 688, 663, 638, 624, 556, 547, 508 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z): 479.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}^{79}\text{BrINO}$: 479.9455 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found: 479.9454.

6.0 KAYNAKLAR

- Allaway, C. L.; Daly, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Saunders, G. C. 2002. *J. Fluor. Chem.* 115, 91.
- Allen, R. C.; Reitano, P. A.; Urhach, H. 1978. *J. Med. Chem.* 21, 838.
- Atobe, S.; Masuno, H.; Sonoda, M.; Suzuki, Y.; Shinohara, H.; Shibata, S.; Ogawa, A. 2012. *Tetrahedron Lett.* 53, 1764.
- Bai, C.; Jian, S.; Yao, X.; Li, Y. 2014. *Catal. Sci. Technol.* 4, 3261.
- Brown, G. R.; Foubister A. J.; Wright; B. 1987. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 557.
- Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. 2008. *Org. Lett.* 10, 2629.
- Chen, L.; Li, C. J. 2004. *Org. Lett.* 6, 3151.
- Chen, J. H.; Lin, T. C.; Chen, S. C.; Chen, A. J.; Mou, C. Y.; Tsai, F. Y. 2009. *Tetrahedron* 65, 10134.
- Cox, R. J.; Ritson, D. J.; Dane, T. A.; Berge, J.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A. 2005. *Chem. Commun.* 1037.
- Dehaen, W.; Ngo, T. H. 2008. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Newkome, G. R., Eds., Pergamon-Elsevier Science: Oxford, UK; Vol. 13, pp 255-298.
- Deng; X. Q.; Wei, C. X.; Li, F. N.; Sun, Z. G.; Quan, Z. S. 2010. *Eur. J. Med. Chem.* 45, 3080.
- Dols, P. P. M. A.; Folmer, B. J. B.; Hamersma, H.; Kuil, C. W.; Lucas, H.; Ollero, L.; Rewinkel, J. B. M.; Hermkens, P. H. H. 2008. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 1461.
- Eicher, T.; Hauptmann, S. 1995. *The Chemistry of Heterocycles*; Thieme: New York, USA.
- Francois-Endelmond, C.; Carlin, T.; Thuery, P.; Loreau, O.; Taran, F. 2010. *Org. Lett.* 12, 40.
- Gandeepan, P.; Parthasarathy, K.; Su, T. H.; Cheng, C. H. 2012. *Adv. Synth. Catal.* 354, 457.
- Gao, K.; Yu, C. B.; Li, W.; Zhou, Y. G.; Zhang, X. 2011. *Chem. Commun.* 47, 7845.
- Gilchrist, T. L. 1997. *Heterocyclic Chemistry*; Longmann: Essex, UK.

- Gilli, G.; Gilli, P. 2000a. *J. Mol. Struct.* 552, 1.
- Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. 2000b. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 10405.
- Goutham, K.; Mangina, N. S. V. M. R.; Suresh, S.; Raghavaiah, P.; Karunakar, G. V. 2014a. *Chem. Commun.* 12, 2869.
- Goutham, K.; Nagaraju, V.; Suresh, S.; Raghavaiah, P.; Karunakar, G. V. 2014b. *RSC Adv.* 4, 21054.
- Ilyin, A. P.; Parchinski, V. Z.; Peregudova J. N.; Trifilenkov, A. S.; Poutsykina, E. B.; Bachenko, S. E.; Kravchenko, D. V.; Ivachtchenko, A. V. 2006. *Tetrahedron Lett.* 47, 2649.
- Karabiyikoglu, S.; Kelgokmen, Y.; Zora, M. 2015. *Tetrahedron* 71, 4324.
- Karadeniz, E.; Zora, M.; Kilicaslan, N. Z. 2015. *Tetrahedron* 71, 8943.
- Karwa, A. S.; Poreddy, A. R.; Asmelash, B.; Lin, T. S.; Dorshow, R. B.; Rajagopalan, R. 2011. *ACS Med. Chem. Lett.* 2, 828.
- Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds., 2008a. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Pergamon-Elsevier Science: Oxford, UK; Vol. 1-15.
- Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Newkome, G. R., Eds., 2008b. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Pergamon-Elsevier Science: Oxford, UK; Vol. 13.
- Kelgokmen, Y.; Zora, M. 2016. *RSC Adv.* 6, 4608.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Petrovskii, P. P.; Stoeckli-Evans, H. 2011. *Org. Chem.* 76, 5384.
- Klunder, J. M.; Hargrave, K. D.; West, M.; Cullen, E.; Pal, K.; Behnke, M. L.; Kapadia, S. R.; McNeil, D. W.; Wu, J. C.; Chow, G. C.; Adams, J. 1992. *J. Med. Chem.* 35, 1887.
- Kurita, J.; Iwata, K.; Tsuchiya, T. 1986. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988.
- Kurita, J.; Iwata, K.; Tsuchiya, T. 1987. *Chem. Pharm. Bull.* 35, 3166.
- Kurita, J.; Yoneda, T.; Kakusawa, N.; Tsuchiya, T. 1990. *Chem. Pharm. Bull.* 38, 2911.
- Kwiecien, H.; Smist, M.; Wrzesniewska, A. 2012. *Curr. Org. Synth.* 9, 828.
- Li, H.; Neumann, H.; Beller, M.; Wu, X. F. 2014. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 3183.
- Liu, B.; Li, Y.; Yin, M.; Wu, W.; Jiang, H. 2012. *Chem. Commun.* 48, 11446.
- Longchar, M.; Chetia, A.; Ahmed, S.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. 2001. *Synth. Commun.* 31, 3281.

- Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Buriol, L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. 2013. *Tetrahedron Lett.* 54, 847.
- Nagarajan, K.; David, J.; Grewal, R. S.; Govindachari, T. R. 1974a. *Indian J. Exp. Biol.* 12, 217.
- Nagarajan, K.; Venkateswarlu, A.; Kulkarni, C. L.; Nagana, G. A.; Shah, R. K. 1974b. *Indian J. Chem.* 12, 236.
- Nagarajan, K.; David, J.; Kulkarni, Y. S.; Hendi, S. B.; Shenoy, S. J.; Upadhyaya P. 1986. *Eur. J. Med. Chem.* 21, 21.
- Nakamura, I.; Kudo, Y.; Terada, M. 2013. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 7536.
- Ndubaku, C. O.; Heffron, T. P.; Staben, S. T.; Baumgardner, M.; Blaquiere, N.; Bradley, E.; Bull, R.; Do, S.; Dotson, J.; Dudley, D.; Edgar K. A.; Friedman, L. S.; Goldsmith, R.; Heald, R. A.; Kolesnikov, A.; Lee, L.; Lewis, C.; Nannini, M.; Nonomiya, J.; Pang, J.; Price, S.; Prior, W. W.; Salphati, L.; Sideris, S.; Wallin, J. J.; Wang, L.; Wei, B.; Sampath, D.; Olivero, A. G. 2013. *J. Med. Chem.* 56, 4597.
- Pathak, V. N.; Gupta, R.; Tiwari, R.; Gupta, R.; Sareen, V.; Varshney, B. 2007. *Synth. Commun.* 37, 977.
- Quan, Z. S.; Wang, J. M.; Rho, J. R.; Kwak, K. C.; Kang, H. C.; Jun, C. S.; Chai, K. Y. 2005. *Bull. Korean Chem. Soc.* 26, 1757.
- Racker, R.; Doring, K.; Reiser, O. 2000. *J. Org. Chem.* 65, 6932.
- Raczynska, E. D.; Kosinska, W.; Osmialowski, O.; Gawinecki, R. 2005. *Chem. Rev.* 105, 3561.
- Robl, J. A.; Simpkins, L. M.; Asaad, M. M. 2000. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, 257.
- Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. 2010. *Org. Lett.* 12, 372.
- Samet, A. V.; Marshalkin, V. N.; Kislyi, K. A.; Chernysheva, N. B.; Strelenko, Y. A.; Semenov, V. V. 2005. *J. Org. Chem.* 70, 9371.
- Samet, A. V.; Kislyi, K. A.; Marshalkin, V. N.; Strelenko, Y. A.; Raihstat, M. M.; Nelyubina, Y. V.; Semenov, V. V. 2008. *Tetrahedron* 64, 11763.
- Sang, P.; Yu, M.; Tu, H.; Zouab, J.; Zhang, Y. 2013. *Chem. Commun.* 49, 701.
- Sapegin, A. V.; Kalinin, S. A.; Smirnov, A. V.; Dorogov, M. V.; Krasavin, M. 2012. *Synthesis* 44, 2401.
- Sica, D. A. 2005. *J. Clin. Hypertens.* 7, 8.

- Sobczyk, L.; Grabowski, S. J.; Krygowski, T. M. 2005. *Chem. Rev.* 105, 3513.
- Takahashi, I.; Morita, F.; Kusagaya, S.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. 2012. *Tetrahedron Asym.* 23, 1657.
- Takeuchi, C. S.; Kim, B. G.; Blazey, C. M.; Ma, S.; Johnson, H. W. B.; Anand, N. K.; Arcalas, A.; Baik, T. G.; Buhr, C. A.; Cannoy, J.; Epshteyn, S.; Joshi, A.; Lara, K.; Lee, M. S.; Wang, L.; Leahy, J. W.; Nuss, J. M.; Aay, N.; Aoyama, R.; Foster, P.; Lee, J.; Lehoux, I.; Munagala, N.; Plonowski, A.; Rajan, S.; Woolfrey, J.; Yamaguchi, K.; Lamb, P.; Miller, N. 2013. *J. Med. Chem.* 56, 2218.
- Van der Burg, W. J. 1974. *Chem. Abstr.* 81, 3986, DE2347727.
- Vandavasi, J. K.; Hu, W. P.; Chen, H. Y.; Senadi, G. C.; Chen, C. Y.; Wang, J. J. 2012. *Org. Lett.* 14, 3134.
- Walther, G.; Schneider, C. S.; Weber, K. H.; Fuegner, A. 1982. *Chem. Abstr.* 96, 6777, DE3008944.
- Xie, Z. F.; Chai, K. Y.; Piao, H. R.; Kwak, K. C.; Quan, Z. S. 2005. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 4803.
- Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. 2012. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 1693.
- Xin, X.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. 2013a. *J. Org. Chem.* 78, 4065.
- Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. 2013b. *Tetrahedron* 69, 10245.
- Xu, J. F.; Huang, X. 2009. *J. Comb. Chem.* 11, 938.
- Xu, Y. J. Liu, H.; Pan, W.; Chen, X.; Wong, W. C.; Labelle, M. 2005. *Tetrahedron Lett.* 46, 7523.
- Zhang, C.; Liu, J.; Xia, C. 2014. *Org. Biomol. Chem.* 12, 9702.
- Zhao, T.; Xu, B. 2010. *Org. Lett.* 12, 212.

EKLER

Potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olan yeni 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin ve [1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için yeni metotların geliştirilmesi

Program Kodu: 1001

Proje No: 114Z811

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Metin ZORA

Bursiyerler:
Elif Serel Yılmaz
Özge İbiş
Esra Korkmaz

EKİM 2017
ANKARA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
EK 1.	1
EK 2.	2
EK 3.	3
EK 4.	4
EK 5.	5
EK 6.	7
EK 7.	9
EK 8.	19
EK 9.	29
EK 10.	39

EK 1



Uluslararası Katılımlı

5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi,
Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi



2,3-Dihidro-1,4-oksazepin Türevlerinin *N*-Proparjilik β -Enaminon Bileşiklerinden Sentezi

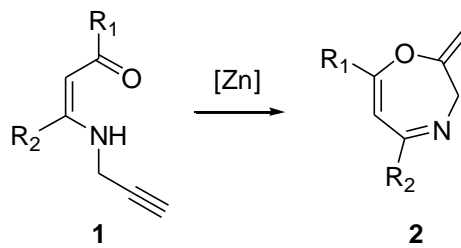
Yılmaz Kelgökmen, Yasemin Çayan, Metin Zora*

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 Ankara, Türkiye

ygokmen@metu.edu.tr

Sahip oldukları biyolojik ve tıbbi aktivitelerinden dolayı yedi üyeli heterosiklik bileşikler organik kimyacılar tarafından üzerinde yoğun olarak çalışılan önemli bir konu haline gelmiştir.¹ Özellikle de 1,4-oksazepin bileşiklerini üretecek basit ve uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi sentetik organik kimyada büyük ilgi uyandırmaktadır.² Son dönemlerde *N*-proparjilik β -enaminon bileşikleri halkalaşma tepkimeleri için önemli başlangıç maddeleri olarak büyük dikkat çekmiştir.³ Önceki çalışmalarımızda bu bileşiklerin moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşmaya tabi tutulduklarında 5-iyotpiridin türevlerini yüksek verimlerle oluşturduğunu,⁴ ve Suzuki-Miyaura ve Sonogashira eşleşme tepkimeleri ile bu ürünlerin çok daha fonksiyonel türevlere dönüştürülebildiğini göstermiştik.⁵

Çinko Lewis asitleri varlığında tepkimeye sokulduklarında *N*-proparjilik β -enaminon **1** bileşiklerinin potansiyel biyolojik ve tıbbi aktivite gösterebilecek 2,3-dihidro-1,4-oksazepin **2** türevlerini yüksek verimlerle üretmektedir. Geliştirilen bu yeni yönetime ilişkin deneysel sonuçlar, tepkimenin kapsamı ve mekanizması ile birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



Kaynaklar:

- 1) (a) Garg, R.; Gupta, S. P.; Gao, H.; Babu, M. S.; Debnath, A. K.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3525. (b) Kasibhatla, S. R.; Bookser, B. C.; Xiao, W.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 613.
- 2) (a) Liu, B.; Li, Y.; Yin, M.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11446. (b) Goutham, K.; Kumar, D. A.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Narender, R.; Karunakar, G. V. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11162.
- 3) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2629.
- 4) Karabiyikoglu, S.; Kelgökmen, Y.; Zora, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4324.
- 5) (a) Karadeniz, E.; Zora, M.; Kılıcaslan, N. Z. *Tetrahedron* **2015**, 71, 8943. (b) Kelgökmen, Y.; Zora, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 4608.

S5

Side Star Elegance Hotel 30 Mart – 2 Nisan 2017 ANTALYA

EK 2



Uluslararası Katılımlı

5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi,
Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi



2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin Türevlerinin *N*-Proparjilik β -Enaminon Bileşiklerinden Sentezi

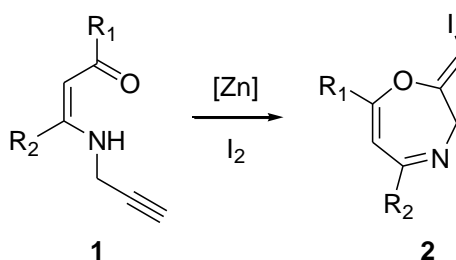
Ezel Dikmen, Yılmaz Kelgökmen, Metin Zora*

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 Ankara, Türkiye

ygokmen@metu.edu.tr

1,4-Oksazepin bileşikleri ihtiva ettikleri geniş biyolojik ve tıbbi aktivitelerinden dolayı organik ve farmasötik kimyada önemli bir yere sahip olup birçok ilacın ana yapısında bu bileşiklere rastlanmaktadır.¹ Dolayısıyla 1,4-oksazepin türevlerini üretecek basit ve uygulanabilir yeni yöntemlerin geliştirilmesi organik kimyacılar için büyük önem arz etmektedir.² Son zamanlarda *N*-proparjilik β -enaminon bileşikleri ve bunların halkalaşma tepkimeleri heterosiklik moleküllerin sentezinde önemli bir yer teşkil etmiştir.³ Bizde bu bileşiklerin moleküler iyot ile halkalaşmaya maruz bırakıldıklarında 5-iyotpiridin türevlerini yüksek verimlerle ürettiğini göstermiştik.⁴

Bu çalışmada çinko Lewis asitleri varlığında *N*-proparjilik β -enaminon **1** bileşiklerinin moleküler iyot ile tepkimeleri araştırılarak 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin **2** türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. İyot içeren bu ürünlerin metal eşleşme tepkimeleri ile daha fonksiyonel türevlere dönüştürülebilme potansiyeli vardır. Geliştirilen yöntemle ilişkin deneysel bulgular, tepkimenin kapsamı ve mekanizması ile birlikte ayrıntılı olarak tartışılacaktır.



Kaynaklar:

- 1) (a) Klunder, J. M.; Hargrave, K. D.; West, M.; Cullen, E.; Pal, K.; Behnke, M. L.; Kapadia, S. R.; McNeil, D. W.; Wu, J. C.; Chow, G. C.; Adams, J. J. *Med. Chem.* **1992**, 35, 1887. (b) Sakata, K.; Tsuji, T.; Sasaki, N.; Takahashi, K. *US Patent*, US6562808 B1, **2003**.
- 2) (a) Liu, B.; Li, Y.; Yin, M.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11446. (b) Nakamura, I.; Kudo, Y.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7536.
- 3) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2629.
- 4) (a) Karabiyikoglu, S.; Kelgokmen, Y.; Zora, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4324. (b) Karadeniz, E.; Zora, M.; Kılıcaslan, N. Z. *Tetrahedron* **2015**, 71, 8943. (c) Kelgokmen, Y.; Zora, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 4608.

P11

Side Star Elegance Hotel 30 Mart – 2 Nisan 2017 ANTALYA

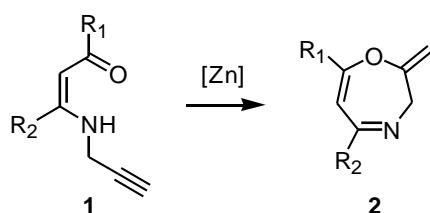


Development of a new methodology for synthesis of 1,4-oxazepines

Metin Zora*, Yilmaz Kelgokmen and Yasemin Cayan

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06800 Ankara, Turkey

1,4-Oxazepines occupied a unique position in the design and synthesis of novel biologically active agents that exhibit noteworthy medicinal activities. In fact, properly substituted derivatives display a wide range of biological properties, including analgesic, anticonvulsant, antidepressant, antihistaminic, antiinflammatory, antipsychotic, anxiolytic, antiulcer, antitumor and anticancer activities. 1,4-Oxazepine derivatives have also proven to be useful for the treatment of various diseases, such as allergic bronchitis, bronchial asthma, breast cancer, epilepsy and trigeminal neuralgia, and psychotic disorders. Although many methods have been developed for their syntheses and new approaches still continue to appear stimulated by the broad spectrum of biological activity of these compounds, half and fully unsaturated monocyclic 1,4-oxazepines are less known. In particular, fully unsaturated monocyclic derivatives are very rare. Recently, *N*-propargylic β -enaminones have emerged as valuable intermediates in organic synthesis since, when treated with proper reagents, they afford a variety of heterocycles, including pyrroles and pyridines. Our continued interest in the synthesis of new heterocyclic compounds as potential pharmaceuticals and scaffolds has prompted us to investigate new reactivity patterns of *N*-propargylic β -enaminones. We have uncovered that when treated with proper zinc Lewis acids, *N*-propargylic β -enaminones **1**, prepared readily by conjugate addition of propargylamine to α,β -alkynic ketones, undergo electrophilic cyclization to afford 2-methylene-2,3-dihydro-1,4-oxazepines **2** in good to high yields with a broad range of functional group tolerability. The scope, limitations and mechanism of these reactions will be discussed.



R_1 = aryl; R_2 = aryl, heteroaryl, alkyl

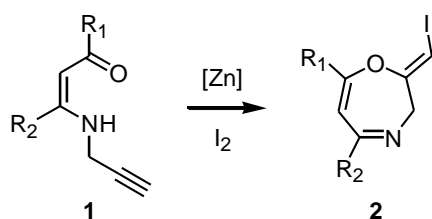


Synthesis of 2-(iodomethylene)-2,3-dihydro-1,4-oxazepines

Metin Zora*, Ezel Dikmen and Yilmaz Kelgokmen

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06800 Ankara, Turkey

1,4-Oxazepines have been extensively studied in the last decades as a prominent class of heterocycles and still obtain significant attention for their interesting biological and medicinal activities. They are often used as histamine H_4 receptor (H_4R) agonist, progesterone receptor agonists, calcium antagonist, PGE_2 antagonist, PI3Ka selective inhibitor and non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. 1,4-Oxazepines are also employed as building blocks for pharmaceutical research since they are present in the structures of a variety of drugs, including antidepressants *Amoxapine* and *Sintamil* (Nitroxazepine), and antipsychotic *Loxapine*. For their syntheses, many fruitful methods have been developed and new variants also continue to appear since their biological activity has made them a focus of medicinal chemistry over the years. Notably, half and fully unsaturated monocyclic 1,4-oxazepines are less explored. Recently, *N*-propargylic β -enaminones have been recognized as valuable substrates in organic synthesis since, upon cyclization with suitable reagents, they provide a variety of five- and six-membered heterocycles, such as pyrroles and pyridines. Recently, we have shown that electrophilic cyclization of *N*-propargylic β -enaminones with proper zinc Lewis acids produces 2-methylene-2,3-dihydro-1,4-oxazepines. Notably, iodo-substituted derivatives have potential for further functionalization with aryl and alkynyl moieties through coupling reactions. When the same reaction is carried out in the presence of molecular iodine, *N*-propargylic β -enaminones **1** afford 2-(iodomethylene)-2,3-dihydro-1,4-oxazepines **2** in good yields. The scope, limitations and mechanism of these reactions will be discussed.



R_1 = aryl; R_2 = aryl, alkyl



***N*-Proparjilik β -Enaminon Bileşiklerinden 2,3-Dihidro-1,4-oksazepin Türevlerinin Sentezi**

Yılmaz Kelgökmen, Yasemin Çayan, Metin Zora*

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 Ankara, Türkiye

ygokmen@metu.edu.tr

ÖZ

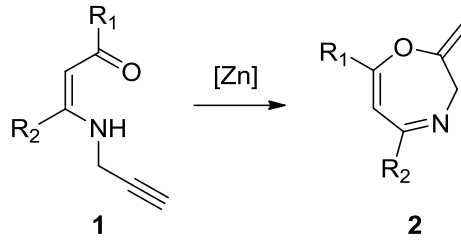
Yedi üyeli 1,4-oksazepin bileşikleri biyolojik ve tıbbi açıdan son derece önemli türevler olup bunları üretecek yeni metotların araştırılması son zamanlarda sentetik organik kimyacılar için ilgi odağı haline gelmiştir. Bu çalışmada *N*-proparjilik β -enaminon bileşikleri çinko Lewis asitleri varlığında halkalaşma tepkimelerine sokularak 1,4-oksazepin bileşikleri sentezlenmiştir. Tepkime koşulları optimize edilerek potansiyel biyolojik ve tıbbi aktivite gösterebilecek çok sayıda 2,3-dihidro-1,4-oksazepin türevi iyi ve yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Geliştirilen bu yöntemle ilişkin deneysel sonuçlar, tepkime şartları ve mekanizması ile birlikte ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

ÖZET

Farmasötik kimyada oldukça önemli bir yere sahip olan 1,4-oksazepin bileşikleri son dönemlerde organik kimyacılar için üzerinde yoğun olarak çalışılan araştırma konularından biri olmuştur. Birçok ilacın yapısında yer alan 1,4-oksazepin türevleri şizofreni gibi önemli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.¹ Dolayısıyla bu bileşikleri üretebilecek basit ve kolay uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi son derece önemlidir. Son zamanlarda *N*-proparjilik β -enaminon bileşikleri kolayca hazırlanabilmeleri ve halkalaşma tepkimelerindeki etkinliği dolayısıyla yapısında azot atomu içeren heterosiklik moleküllerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır.² Biz de potansiyel biyolojik öneme sahip heterosiklik bileşikleri sentezlemek için *N*-proparjilik β -enaminon bileşiklerinin yeni reaktiviteleri üzerinde yoğun olarak çalışmaktayız. Bu bileşiklerin moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşmaya sokulduklarında 5-iyotpiridin türevlerini iyi ve yüksek verimlerle ürettiğini göstermiştik.³ İyot içeren bu bileşikler Sonogashira ve Suzuki-Miyaura gibi kenetlenme tepkimeleri ile daha da türevlendirilerek birçok 5-alkinilpiridin ve 5-arilpiridin bileşikleri sentezlenmiştir.⁴

Bu çalışmada yedi ve/veya sekiz üyeli heterohalkaları sentezlemek amacıyla proparjilaminin α,β -alkinik ketonlara konjuge katılmasıyla elde edilen *N*-proparjilik β -enaminon **1** bileşiklerinin çeşitli Lewis asitleri varlığında elektrofilik halkalaşma tepkimeleri araştırılmıştır. Bu çalışmalar esnasında *N*-proparjilik β -enaminon **1** bileşiklerinin çinko Lewis asitleri ile tepkimeye sokulduklarında 1,4-oksazepin **2** bileşiklerini ürettiğini bulduk. Tepkime koşulları yüksek ürün verimleri için optimize edilerek birçok yeni 1,4-oksazepin **2** türevleri iyi ve yüksek verimlerle sentezlenmiştir. NMR, IR, ve HRMS gibi spektroskopik teknikler kullanılarak ürünlerin yapıları aydınlatılmıştır. Monohalkalı 1,4-

oksazepin bileşiklerinin oluşumuna önemli bir katkısı olacağı düşünülen bu yeni metodolojinin deneysel sonuçları, tepkime koşulları ve mekanizması detaylı biçimde tartışılacaktır.



Kaynaklar:

1. Chakrabarti, A.; Bagnall, A. M.; Chue, P.; Fenton, M.; Palaniswamy, V.; Wong, W.; Xia, J. The Cochrane Collaboration; John Wiley & Sons, Ltd.: New York, 2012.
2. (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2629. (b) Goutham, K.; Kumar, D. A.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Narender, R.; Karunakar, G. V. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11162.
3. Karabiyikoglu, S.; Kelgokmen, Y.; Zora, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4324.
4. (a) Karadeniz, E.; Zora, M.; Kılıcaslan, N. Z. *Tetrahedron* **2015**, 71, 8943. (b) Kelgokmen, Y.; Zora, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 4608.

Anahtar Kelimeler: *N*-Proparjilik β -enaminon, 1,4-oksazepin, elektrofilik halkalaşma, yedi üyeli heterosiklik halka, çinko Lewis asit



***N*-Proparjilik β -Enaminon Bileşiklerinden 2-(İyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin Türevlerinin Sentezi**

Ezel Dikmen, Yılmaz Kelgökmen, Metin Zora*

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 Ankara, Türkiye

ygokmen@metu.edu.tr

ÖZ

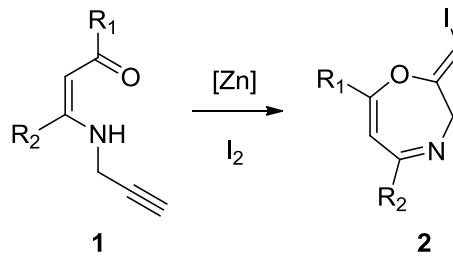
Birçok ilacın yapısında yer alan yedi üyeli 1,4-oksazepin bileşikleri sahip oldukları tıbbi aktivitelerden dolayı organik kimyacılar için önemli bir araştırma konusu olmuştur. Çünkü bu bileşikler üretecek yeni metodların bulunması bu maddelerin kolay elde edilebilirliği açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada *N*-proparjilik β -enaminon bileşiklerindeki çinko Lewis asitleri varlığında moleküler iyot ile tepkimeye sokularak 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin bileşiklerini ürettiği bulunmuştur. Tepkime koşullarının optimizasyonu sonucunda uygun sıcaklık, zaman ve çözücü belirlenerek iyot ihtiva eden yeni 1,4-oksazepin bileşikler iyi verimlerle sentezlenmiştir. İlgili deneysel sonuçlar, tepkime şartları ve mekanizması ile birlikte detaylı olarak ele alınacaktır.

ÖZET

Heterosiklik bileşikler içerisinde önemli bir yere sahip olan yedi üyeli 1,4-oksazepin türevlerinin tıbbi tedavilerde kullanılmaları sentetik kimyacıları kolay ve uygulanabilir yeni yöntemler bulmaya yöneltmiştir.¹ Son zamanlarda *N*-proparjilik β -enaminon bileşikler önemli başlangıç maddeleri olarak dikkat çekmiştir. Çünkü bu bileşiklerin asidik ve bazik ortamlardaki halkalaşma tepkimeleriyle yeni heterosiklik bileşikler elde edilmiştir.² Biz de *N*-proparjilik β -enaminon bileşiklerinin farklı reaktivitelerinden yararlanarak çalışmalarımızı bu maddelerin halkalaşma tepkimeleri üzerine yoğunlaştırmış durumdayız. *N*-Proparjilik β -enaminon bileşiklerinin moleküler iyot varlığında elektrofilik halkalaşması sonucunda 5-iyotpiridin türevlerinin meydana geldiğini göstermiştik.³ Sonogashira ve Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimeleri ile de bu bileşiklerden sırasıyla alkinil ve aril grupları içeren yeni piridin türevlerini sentezlemiştik.⁴

Bu çalışmada *N*-proparjilik β -enaminon **1** bileşiklerinin çinko Lewis asitleri ve moleküler iyot varlığındaki halkalaşma tepkimeleri incelenmiştir. Çalışmaların sonucunda yedi üyeli 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin **2** türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Özetle bu tür maddelerin sentezi için yeni bir metot geliştirilmiştir. Yapılan optimizasyon deneyleriyle 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-1,4-oksazepin **2** bileşiklerinin iyi verimlerle oluşması sağlanmıştır. Optimize tepkime koşulları kullanılarak yeni 1,4-oksazepin **2** türevleri sentezlenmiştir. NMR, IR, ve HRMS gibi spektroskopik teknikler kullanılarak ürünler karakterize edilmiştir. Geliştirilen bu yeni

metodolojiye ait deneysel çalışmalar, tepkime mekanizması ve sonuçları ile detaylı biçimde tartışılacaktır.



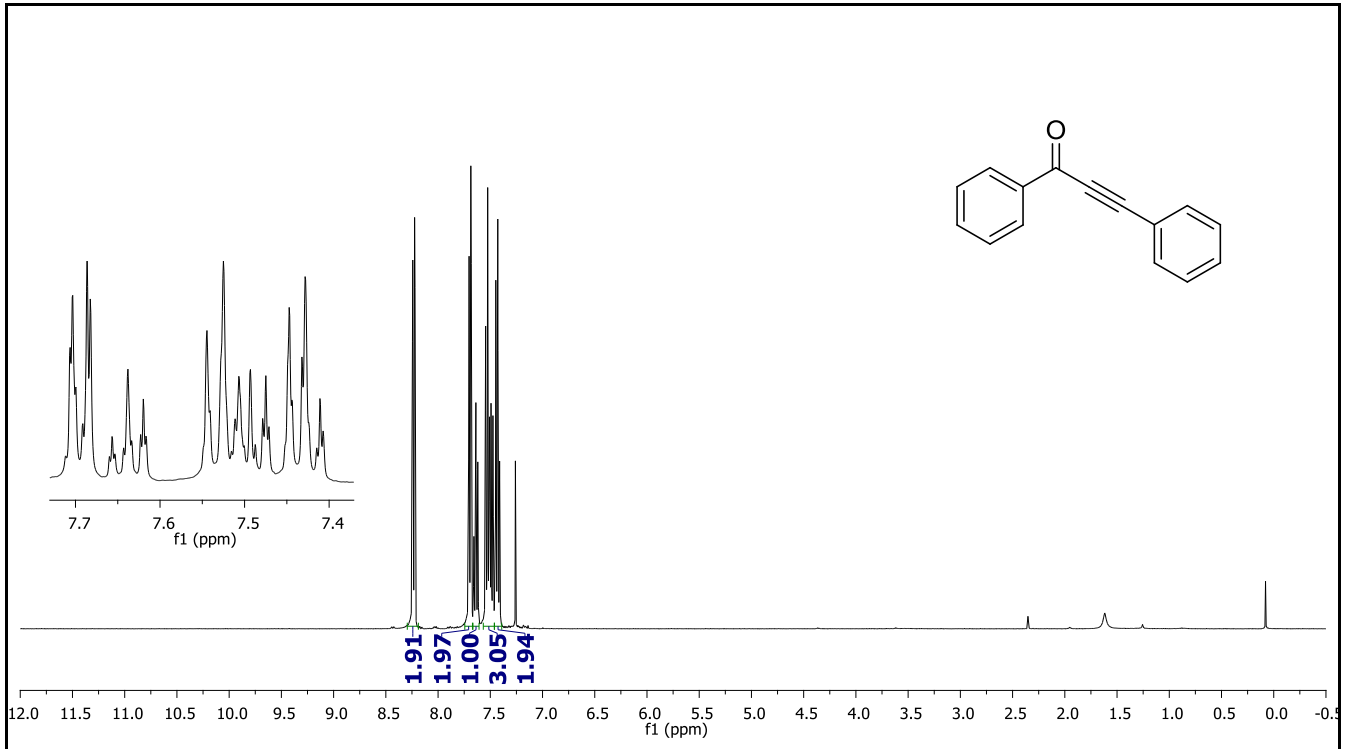
Kaynaklar:

1. (a) Klunder, J. M.; Hargrave, K. D.; West, M.; Cullen, E.; Pal, K.; Behnke, M. L.; Kapadia, S. R.; McNeil, D. W.; Wu, J. C.; Chow, G. C.; Adams, J. J. *Med. Chem.* **1992**, 35, 1887. (b) Liu, B.; Li, Y.; Yin, M.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11446. (c) Nakamura, I.; Kudo, Y.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7536.
2. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2629.
3. (a) Karabiyikoglu, S.; Kelgokmen, Y.; Zora, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4324.
4. (a) Karadeniz, E.; Zora, M.; Kılıcaslan, N. Z. *Tetrahedron* **2015**, 71, 8943. (b) Kelgokmen, Y.; Zora, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 4608.

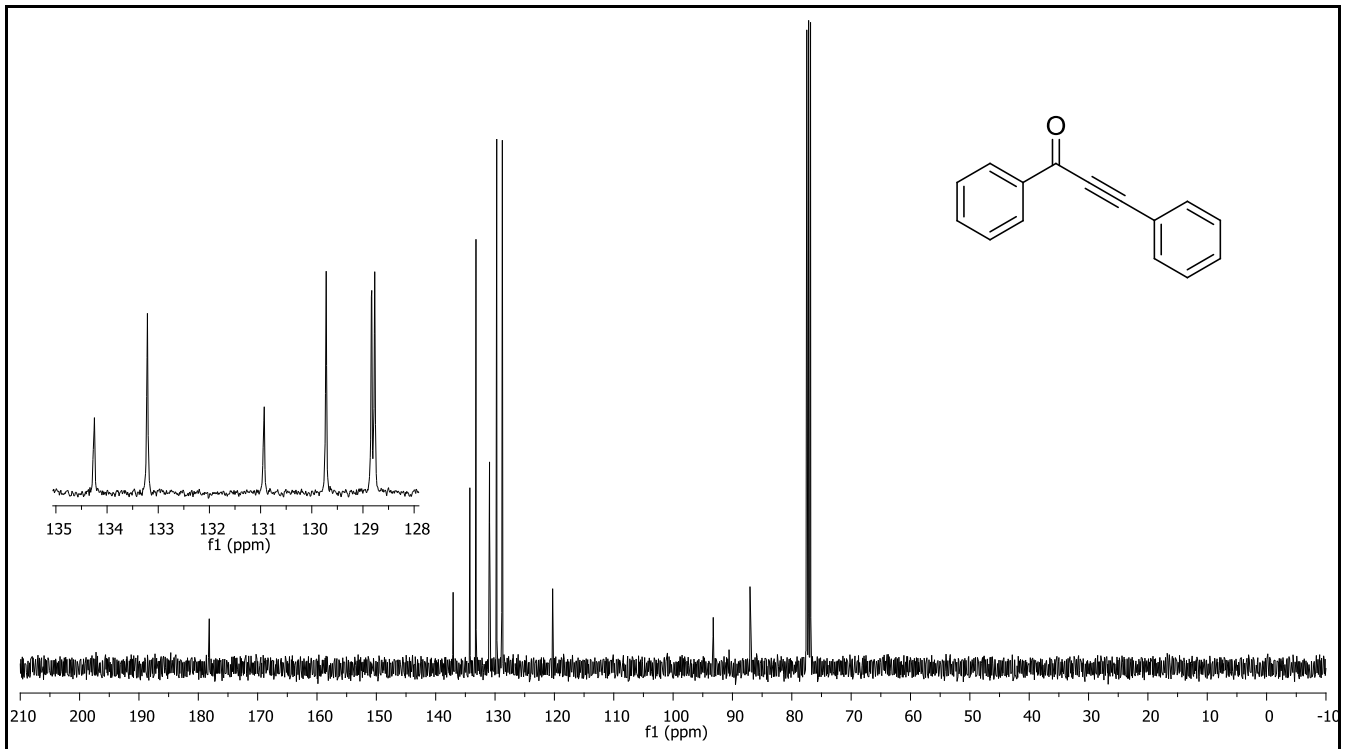
Anahtar Kelimeler: *N*-Proparjilik β-enaminon, iyot süstitüye 1,4-oksazepin, elektrofilik halkalaşma, yedi üyeli heterosiklik halka, inko Lewis asit, moleküler iyot

EK 7

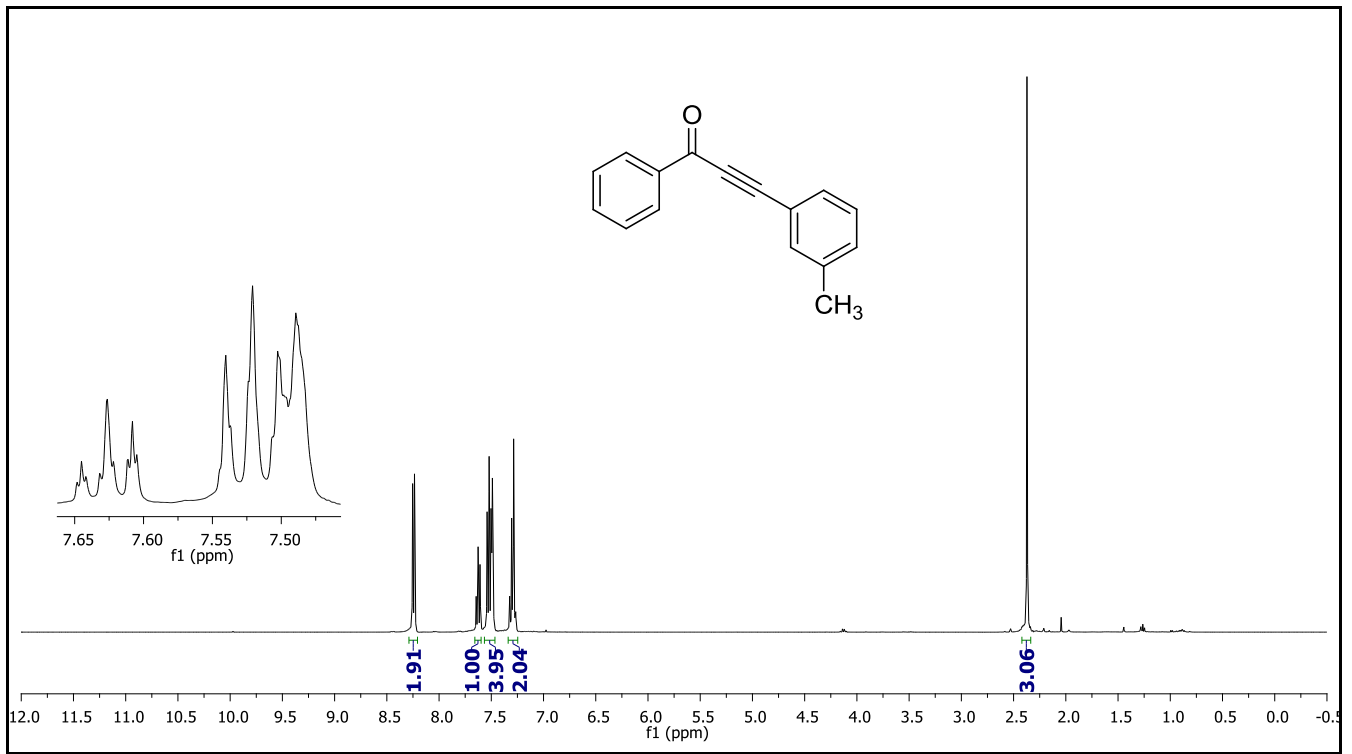
Sentezlenen α,β -alkinil keton (alkinon) 8 bileşikleri için ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



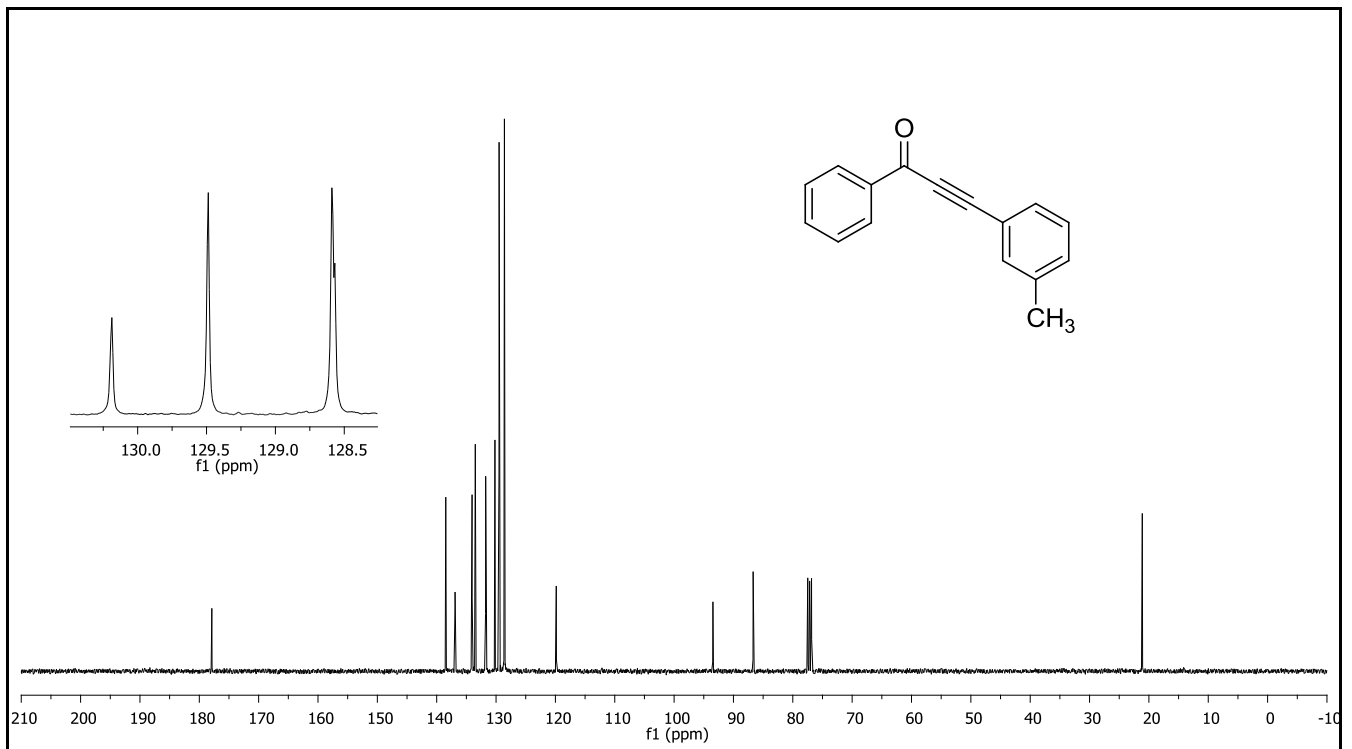
Figür E1. Bileşik **8a**'nın ^1H NMR spektrumu.



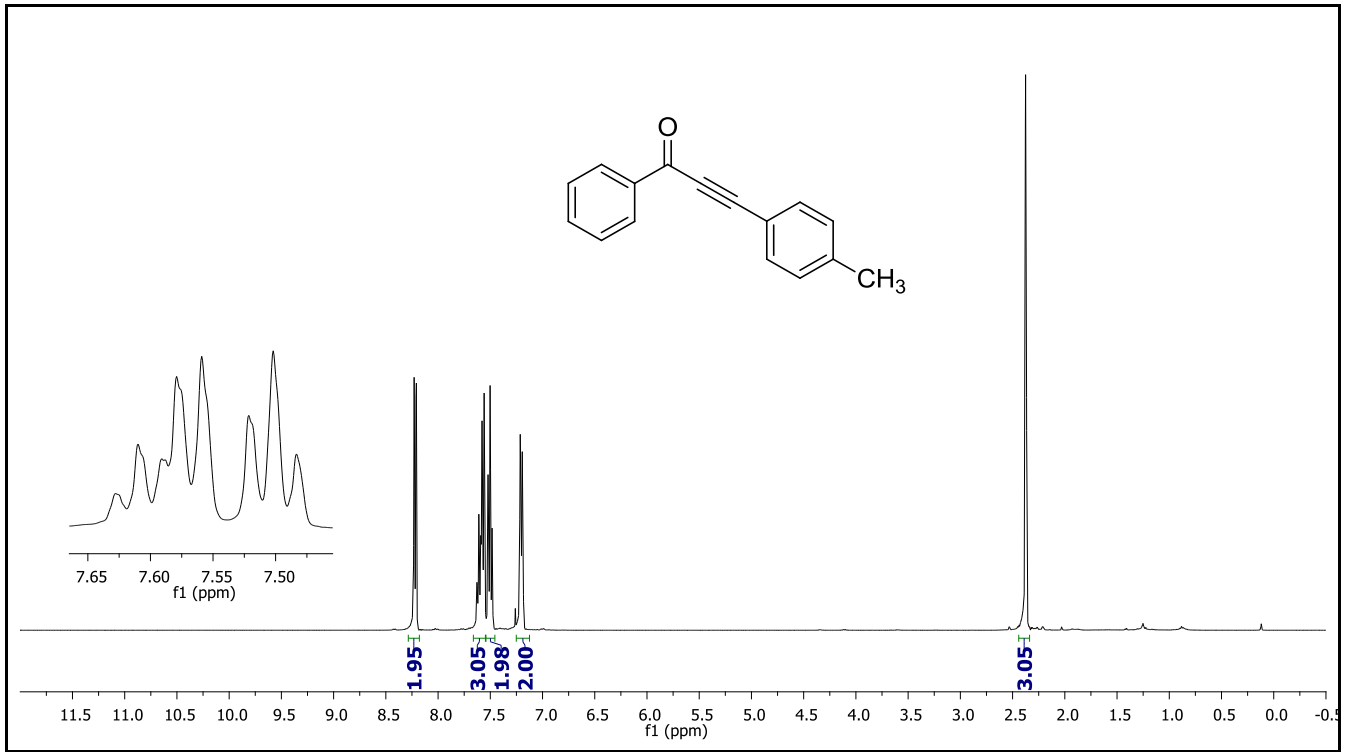
Figür E2. Bileşik **8a**'nın ^{13}C NMR spektrumu.



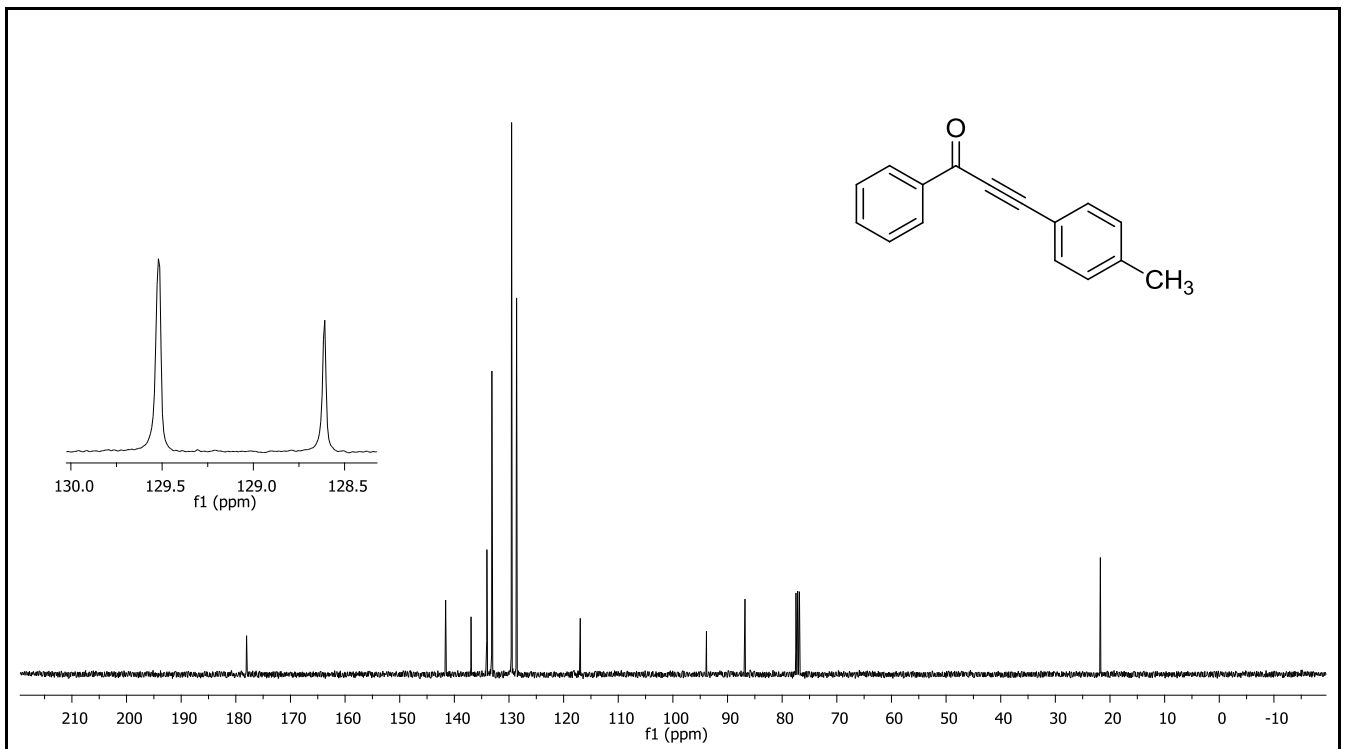
Figür E3. Bileşik **8b**'nin ^1H NMR spektrumu.

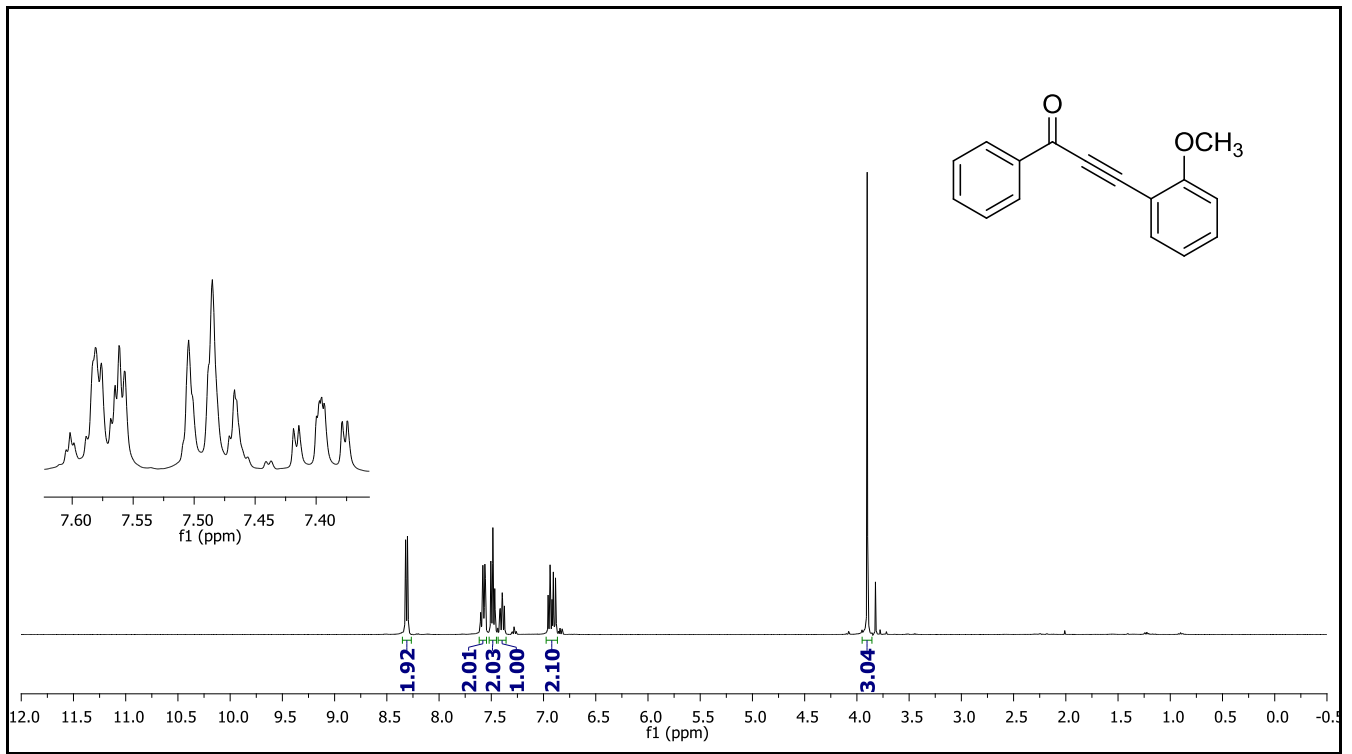


Figür E4. Bileşik **8b**'nin ^{13}C NMR spektrumu.

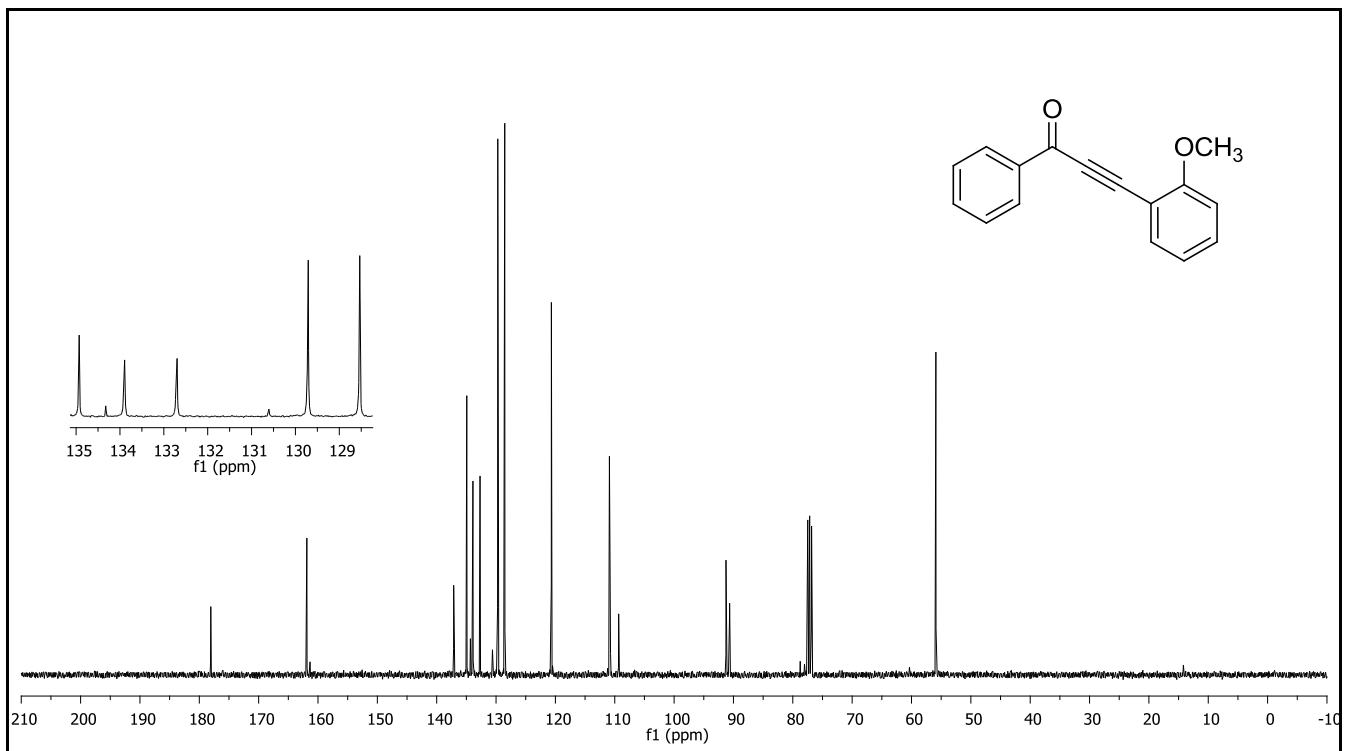


Figür E5. Bileşik **8c**'nin ^1H NMR spektrumu.

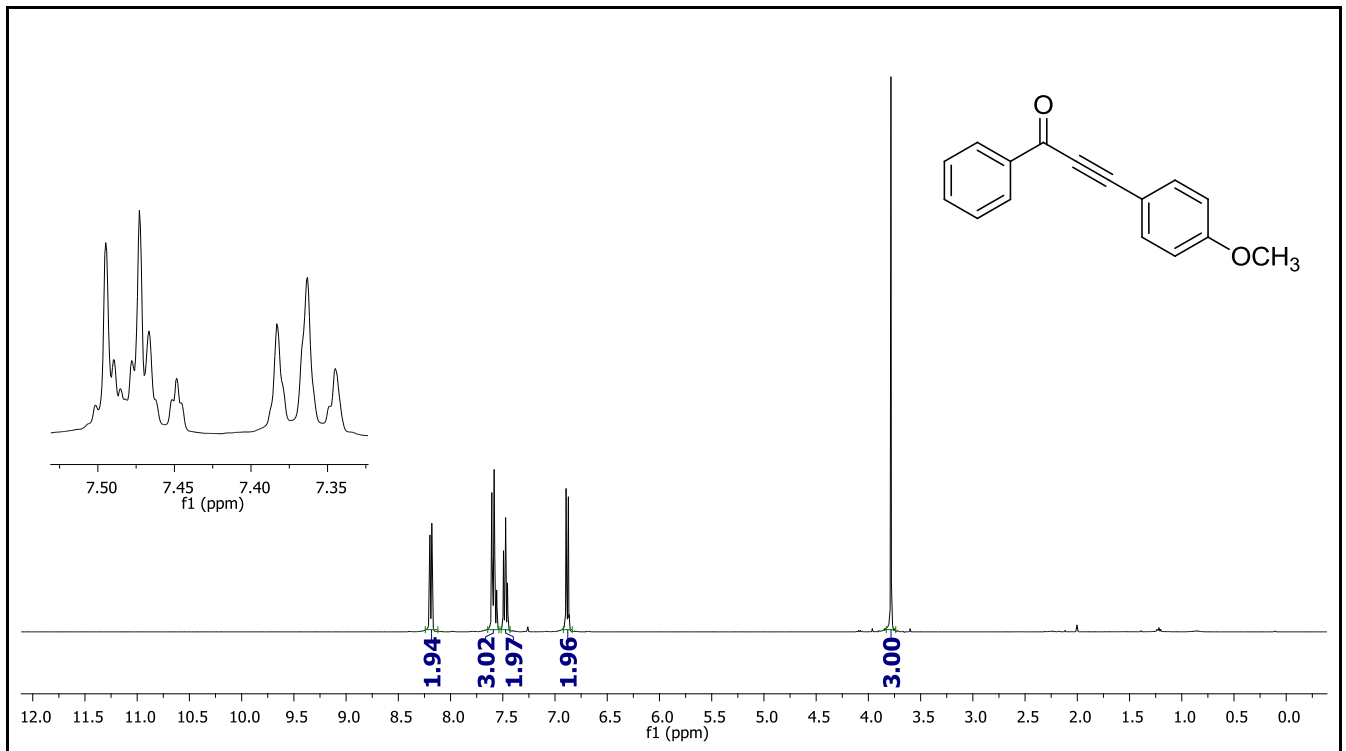




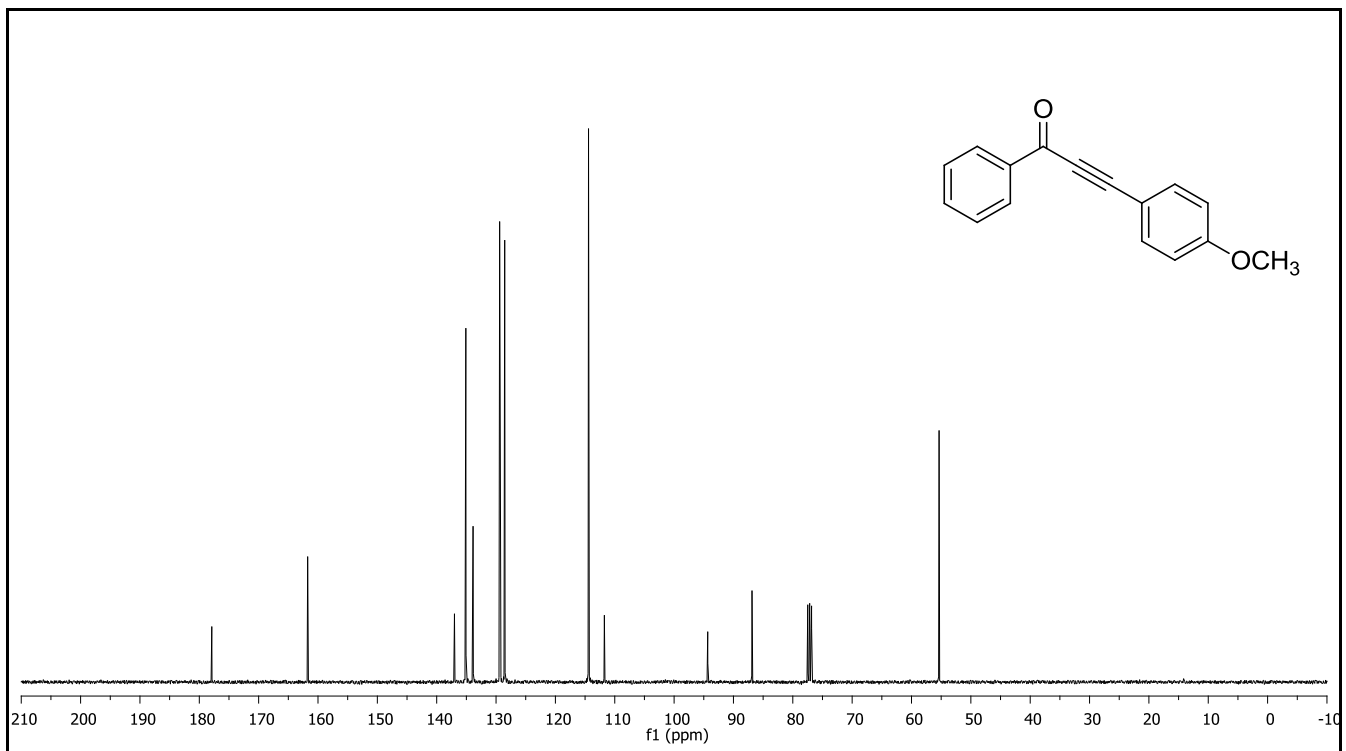
Figür E7. Bileşik **8d**'nin ¹H NMR spektrumu.



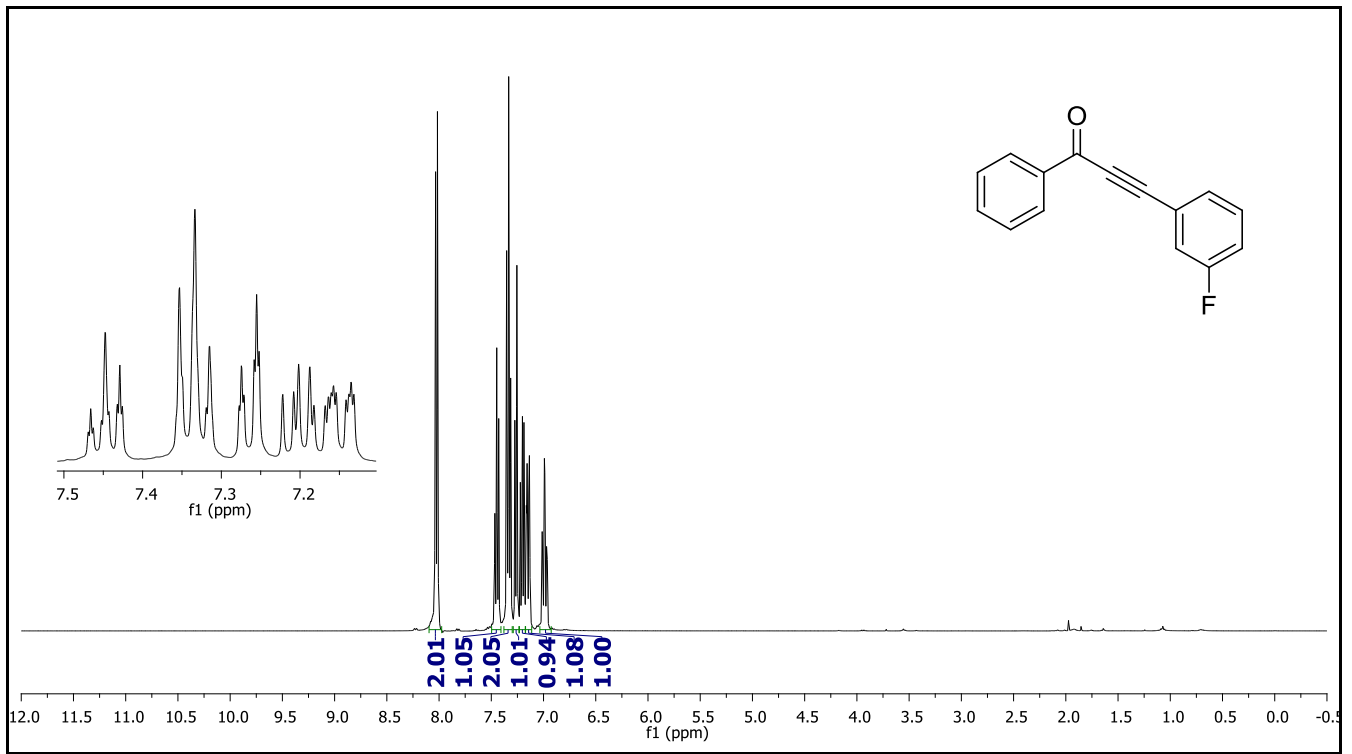
Figür E8. Bileşik **8d**'nin ¹³C NMR spektrumu.



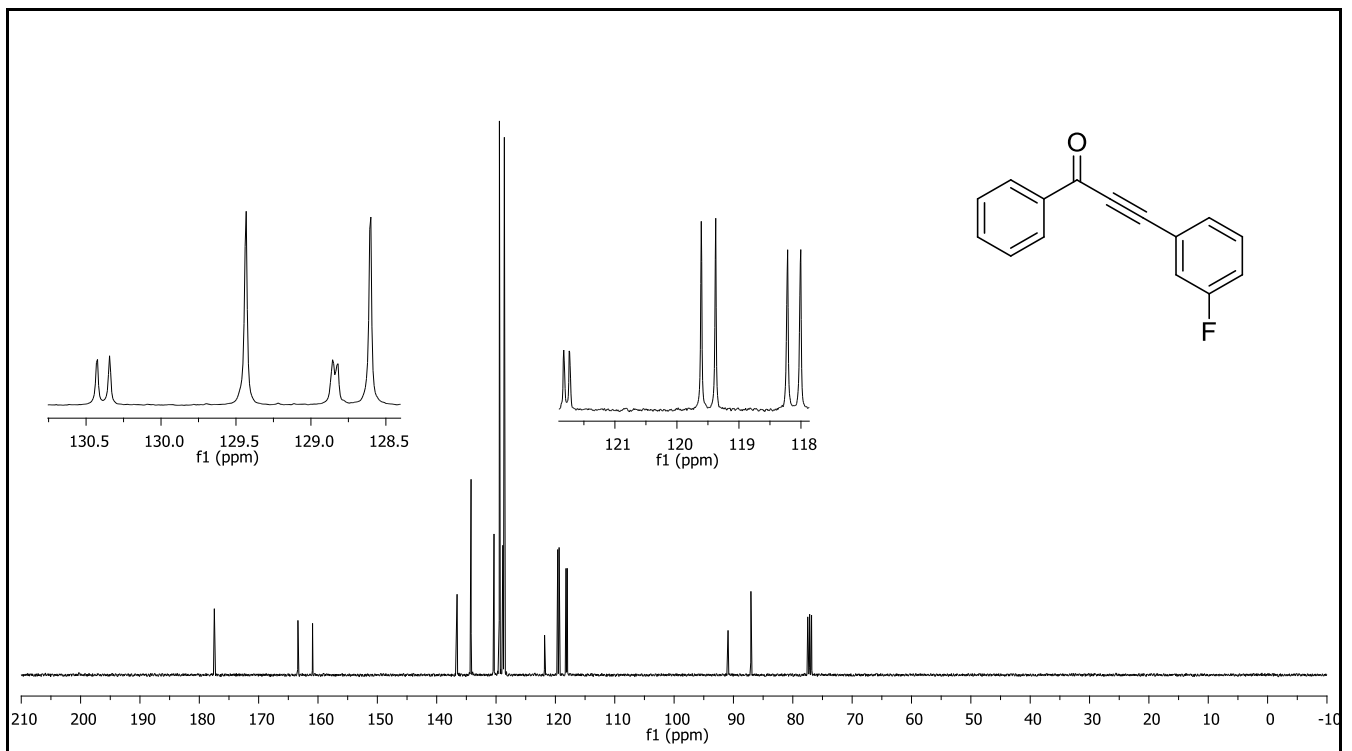
Figür E9. Bileşik **8e**'nin ^1H NMR spektrumu.



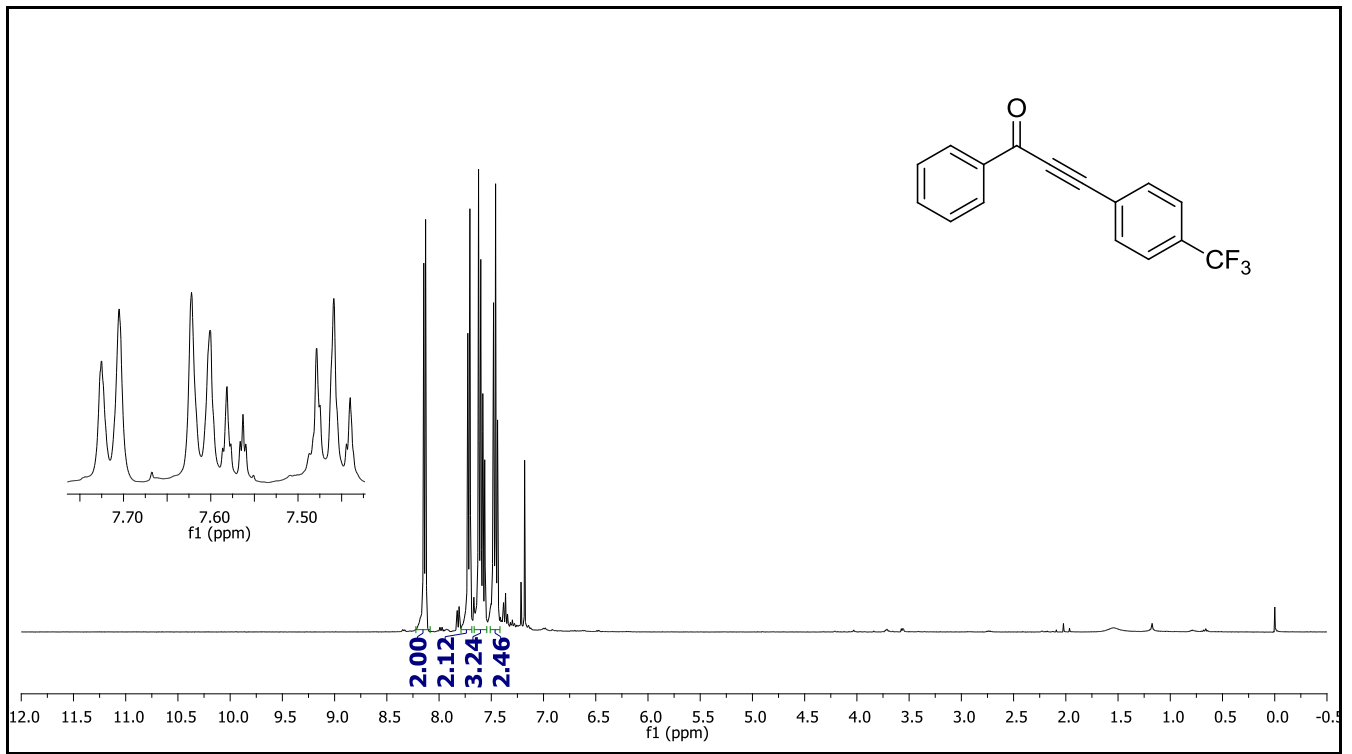
Figür E10. Bileşik **8e**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



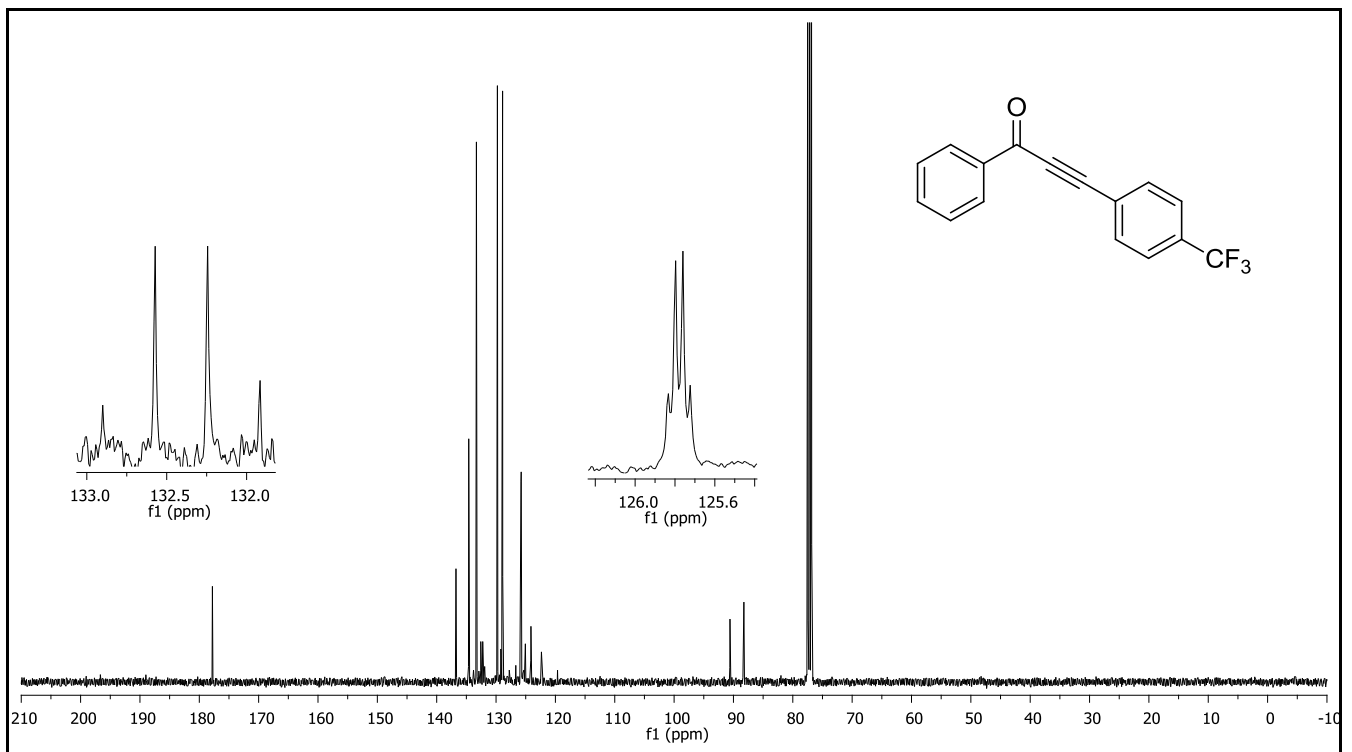
Figür E11. Bileşik 8f'nin ¹H NMR spektrumu.



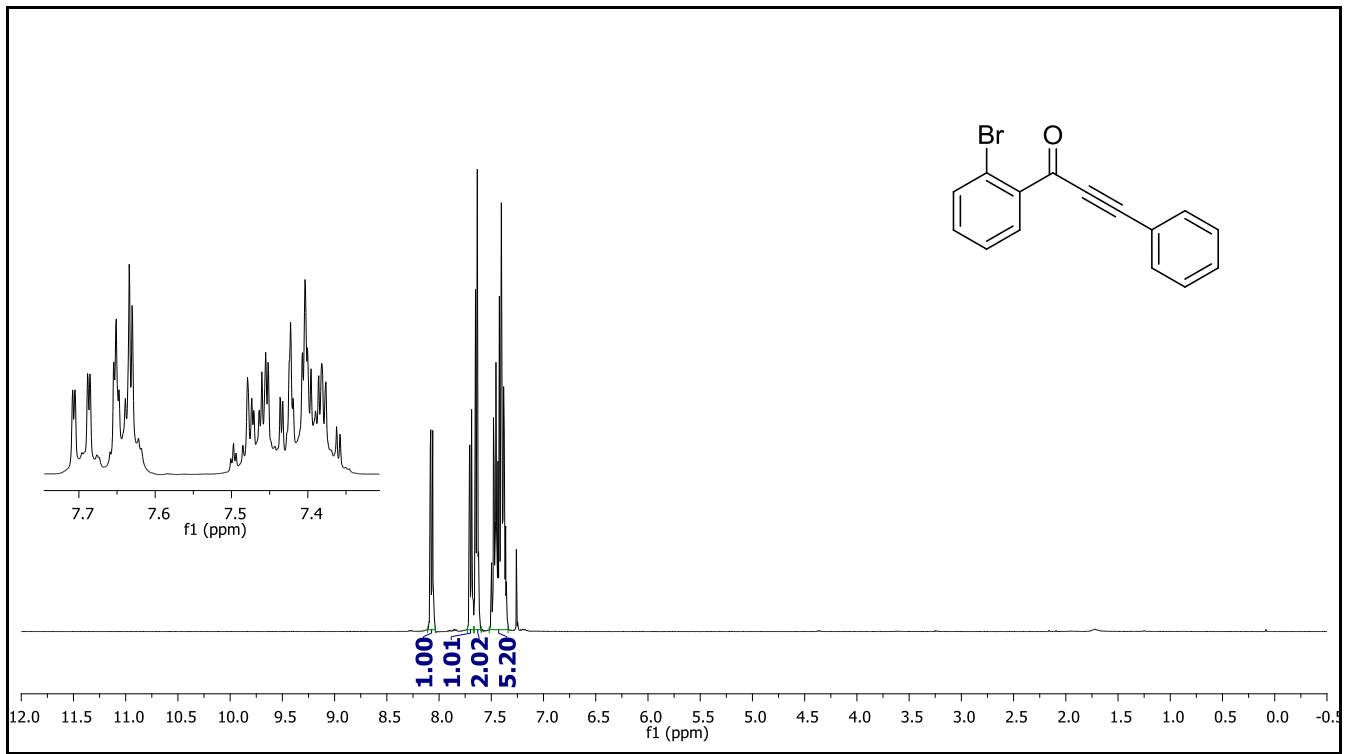
Figür E12. Bileşik 8f'nin ¹³C NMR spektrumu.



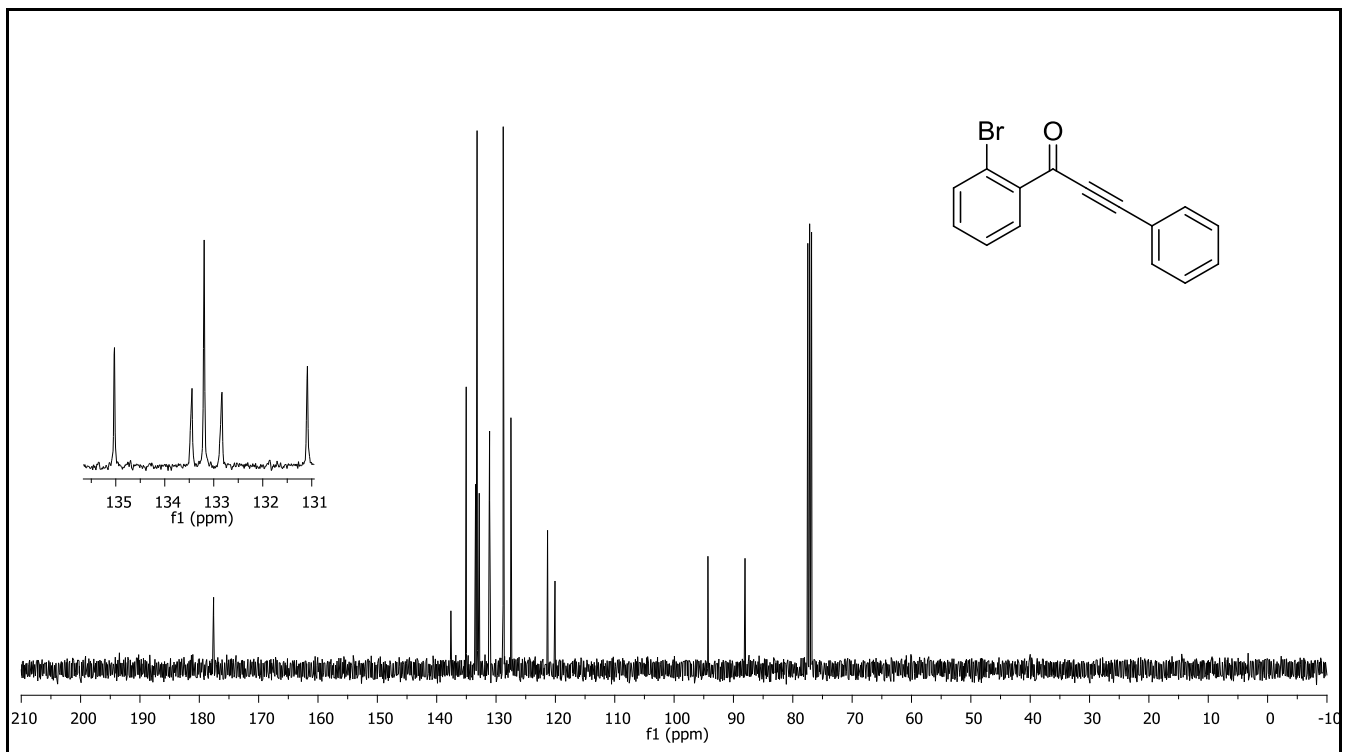
Figür E13. Bileşik **8g**'nin ^1H NMR spektrumu.



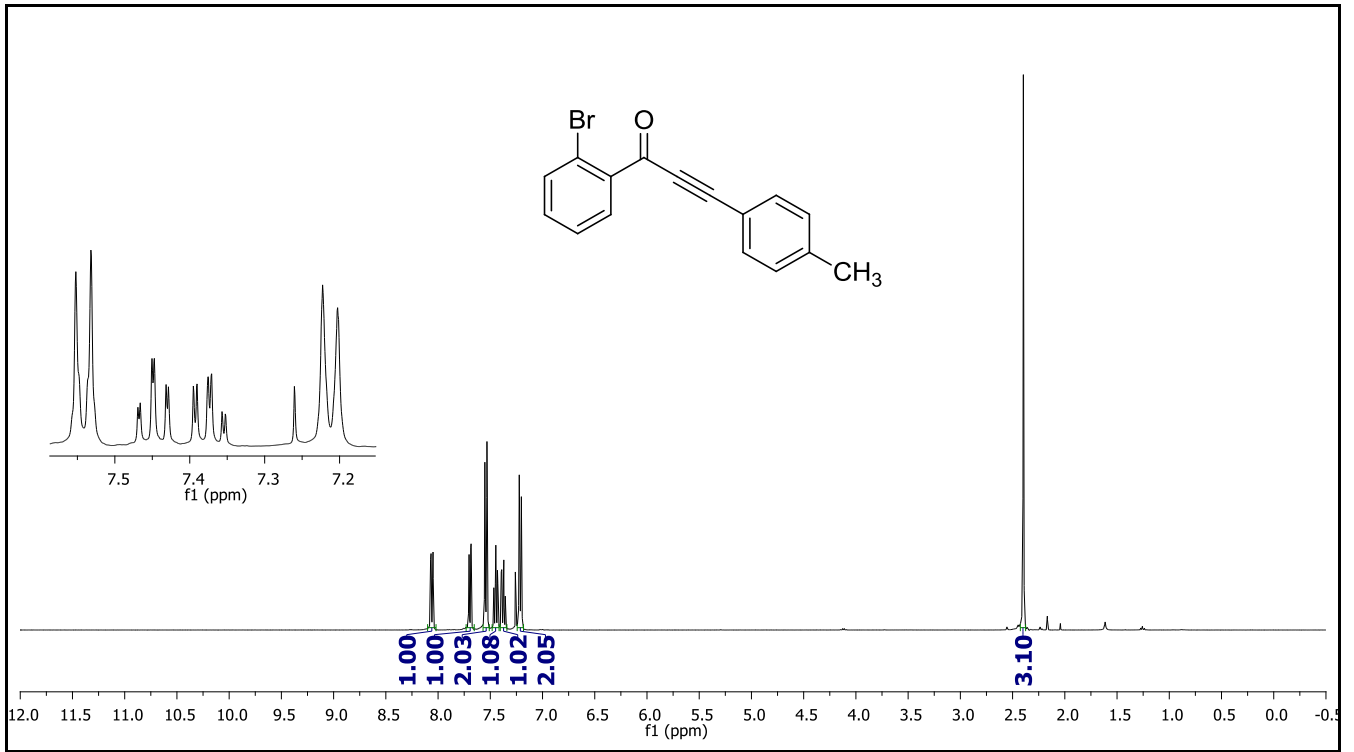
Figür E14. Bileşik **8g**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



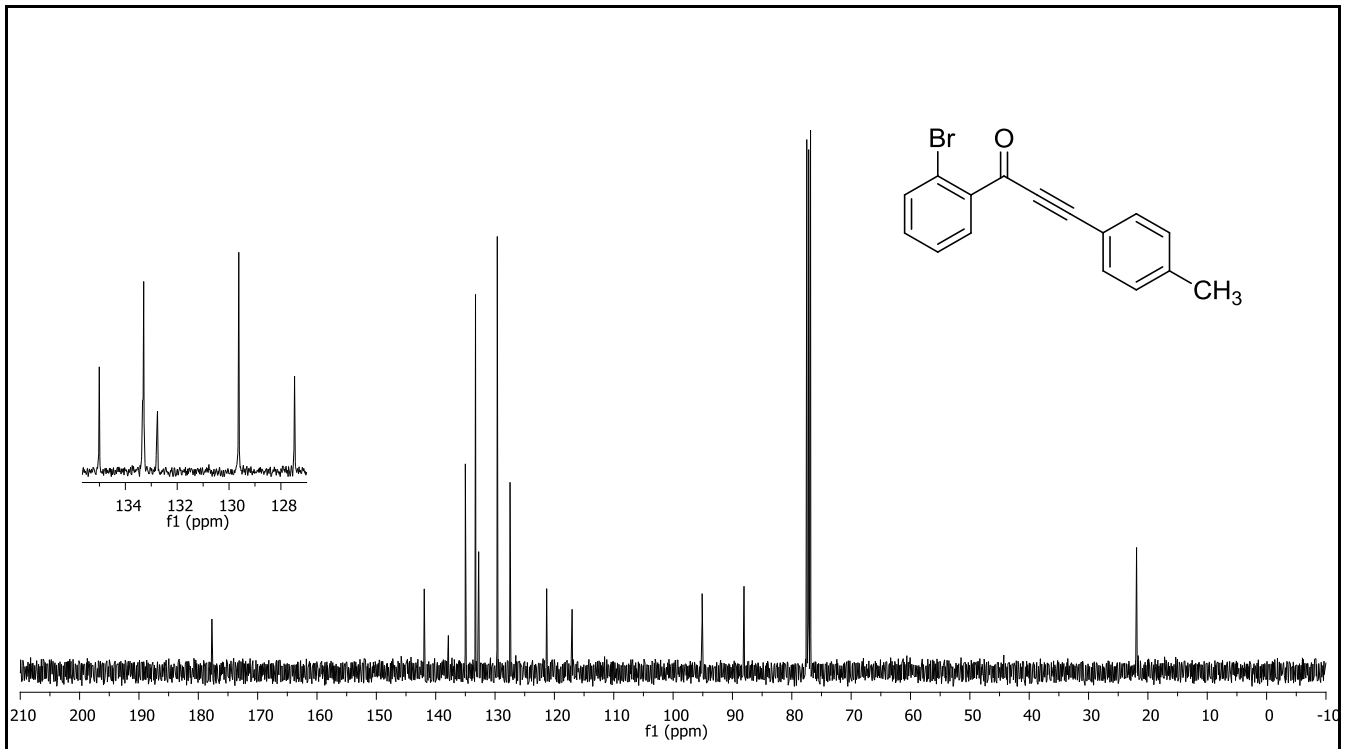
Figür E15. Bileşik **8h**'nin ^1H NMR spektrumu.



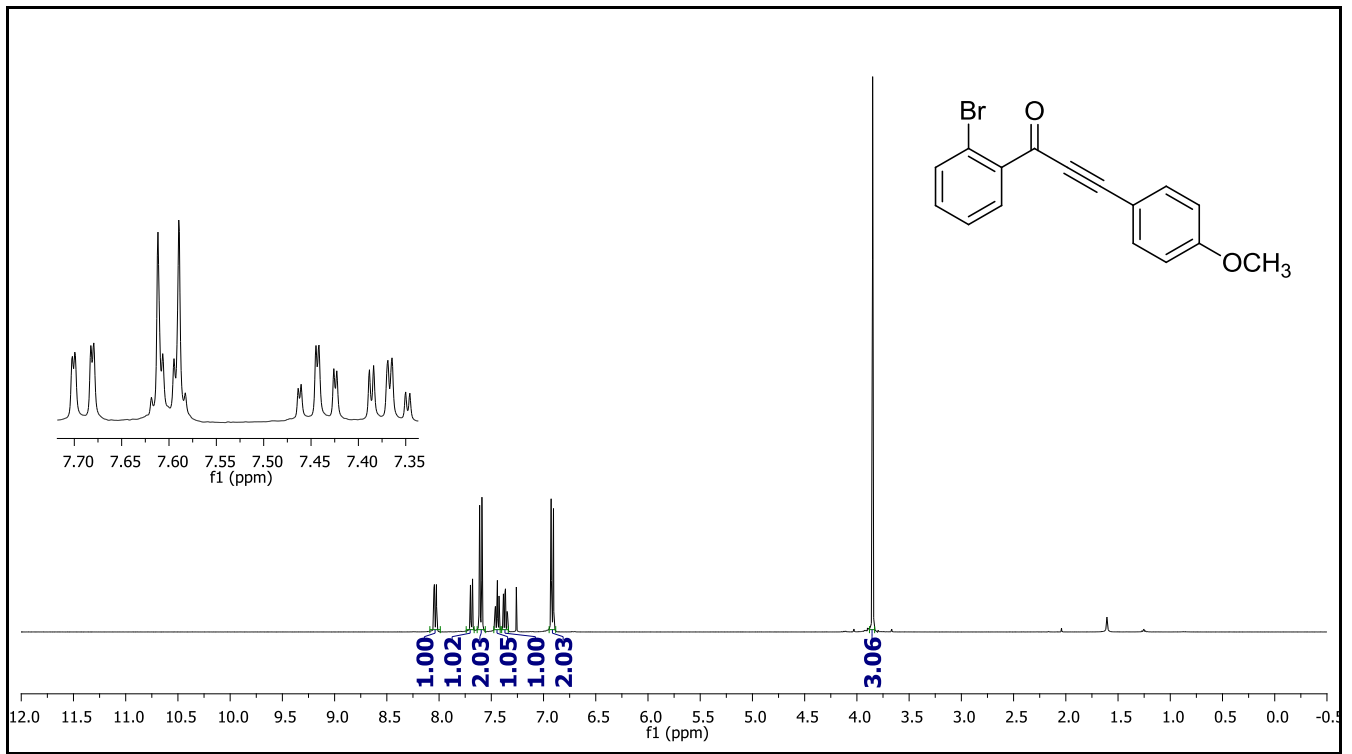
Figür E16. Bileşik **8h**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



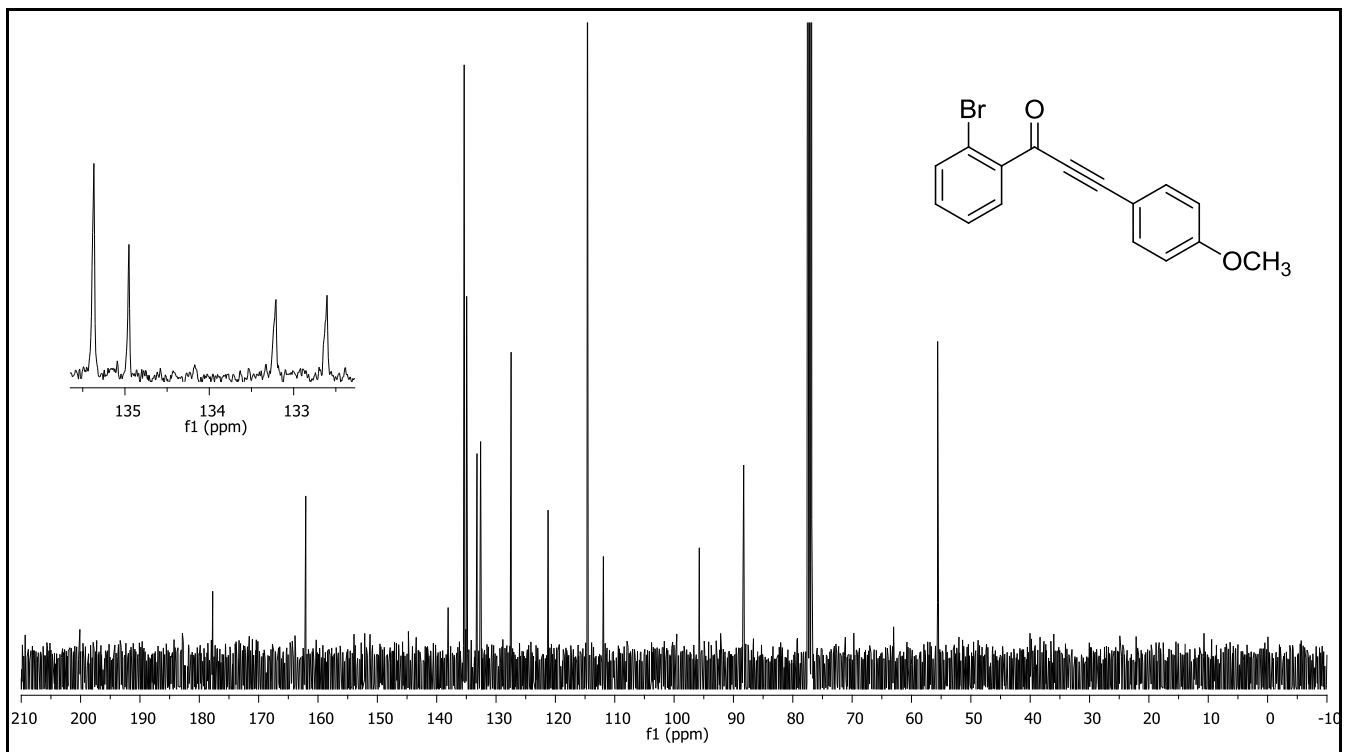
Figür E17. Bileşik **8i**'nin ^1H NMR spektrumu.



Figür E18. Bileşik **8i**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



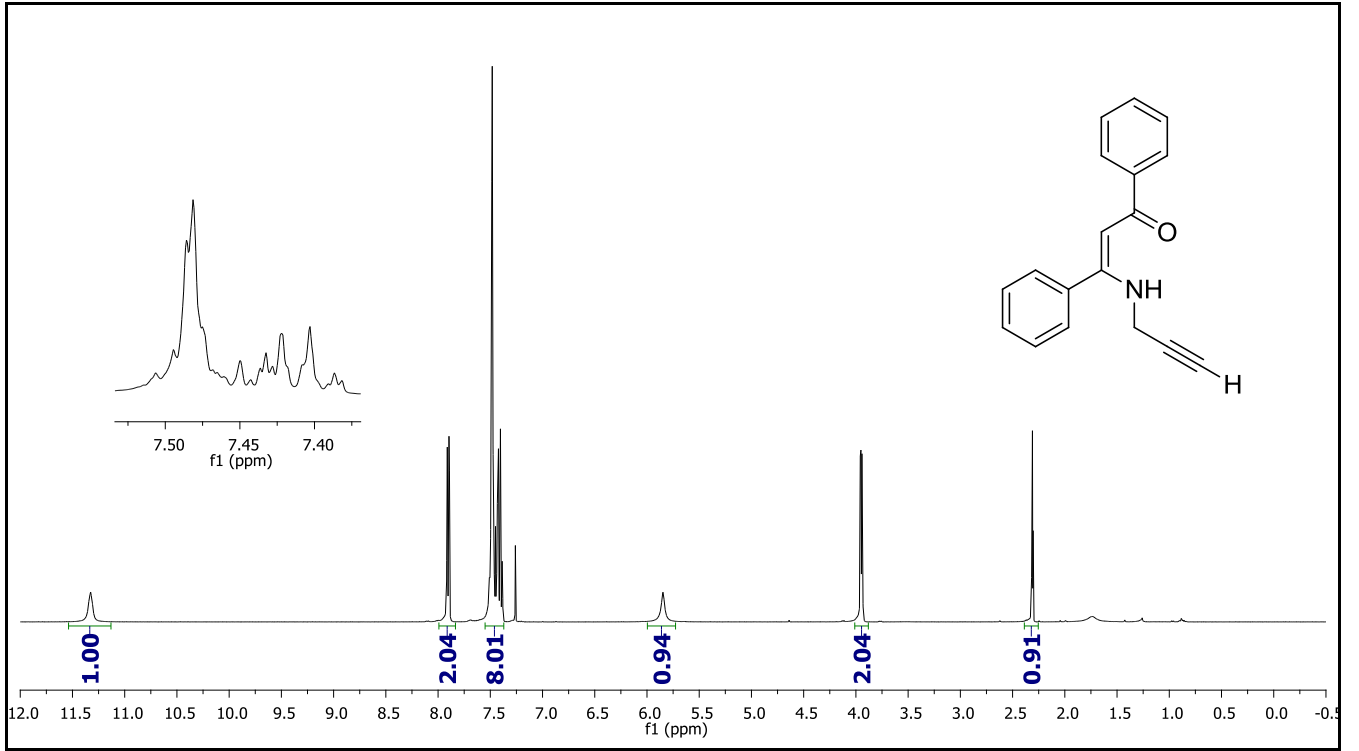
Figür E19. Bileşik 8j'nin ¹H NMR spektrumu.



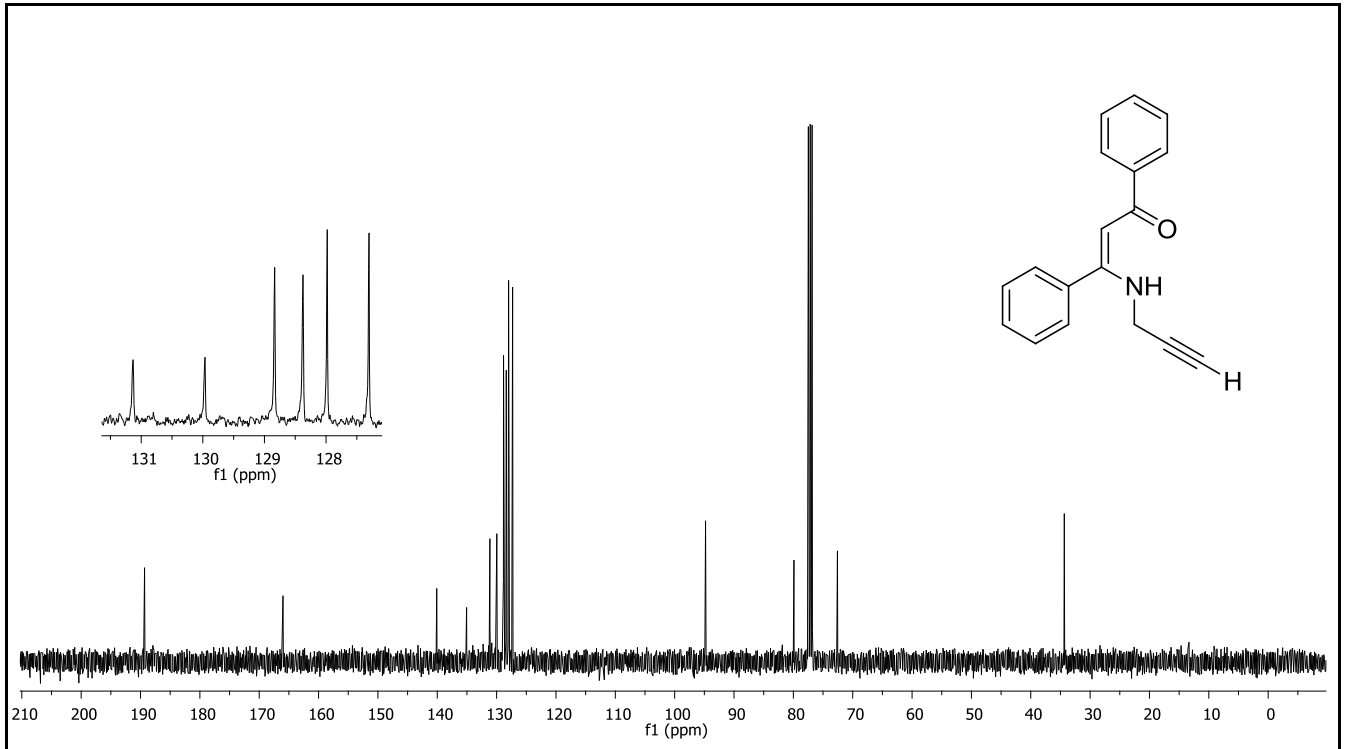
Figür E20. Bileşik 8j'nin ¹³C NMR spektrumu.

EK 8

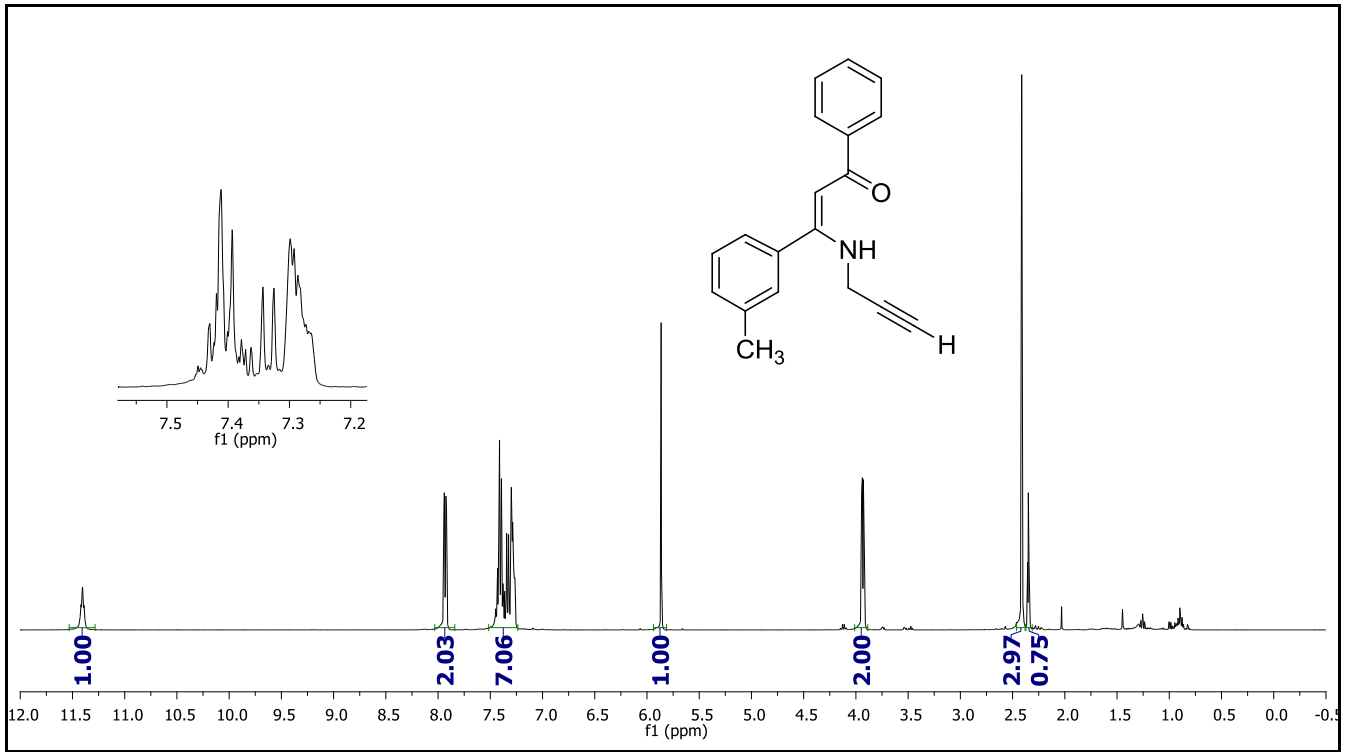
Sentezlenen *N*-proparjil- β -enaminon 1 bileşikleri için ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



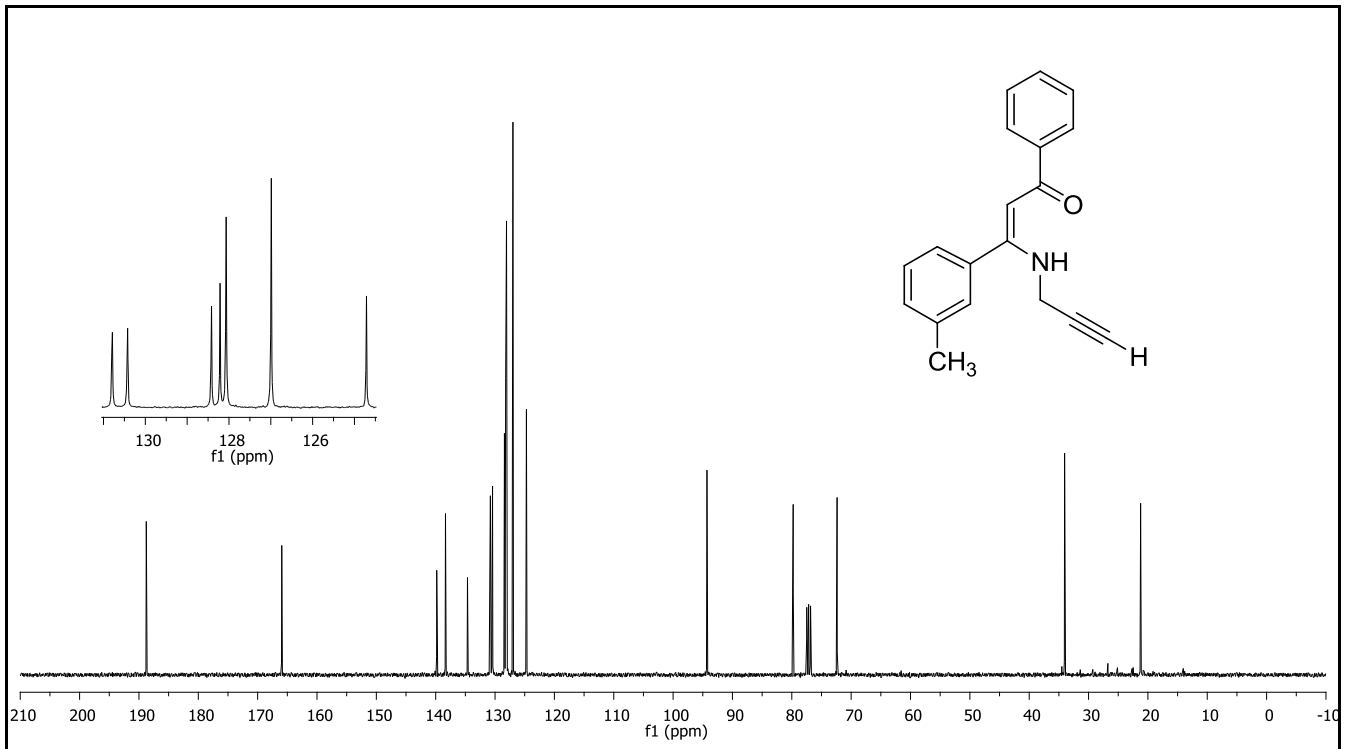
Figür E21. Bileşik **1a**'nın ^1H NMR spektrumu.



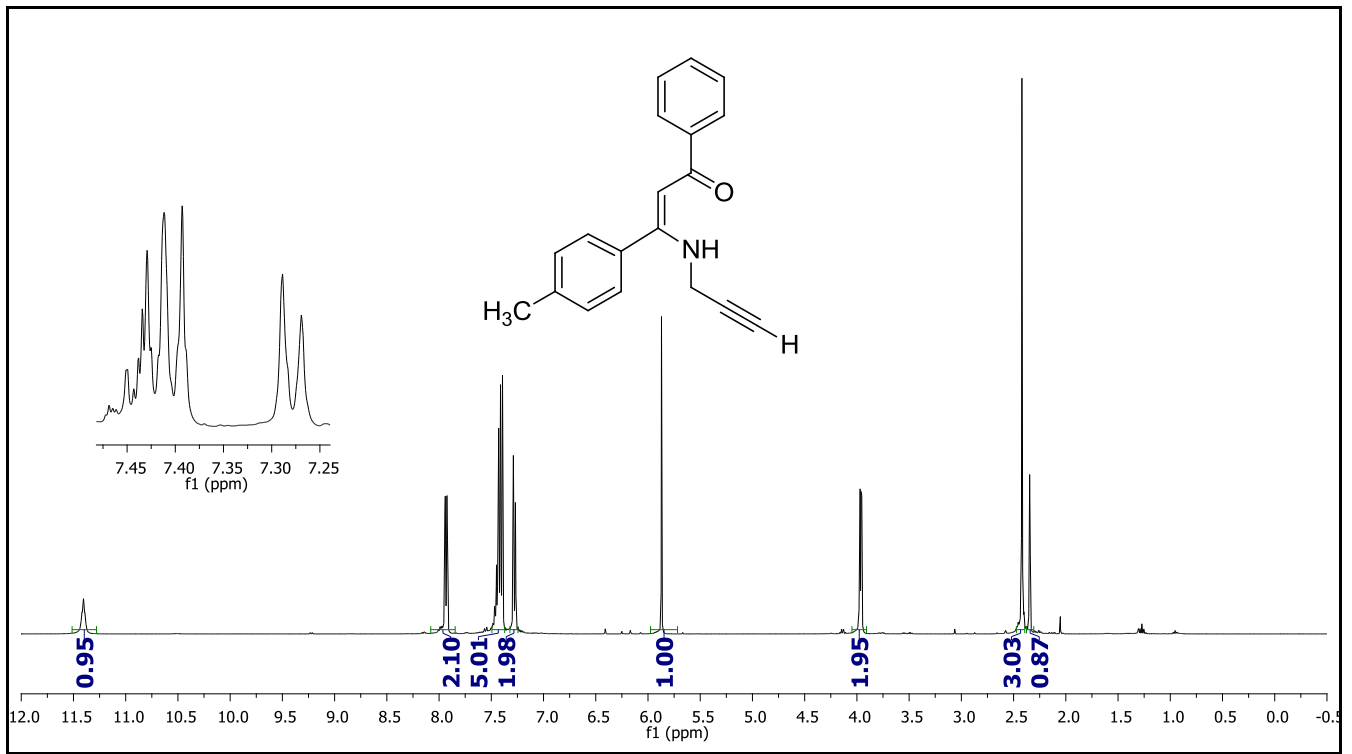
Figür E22. Bileşik **1a**'nın ^{13}C NMR spektrumu.



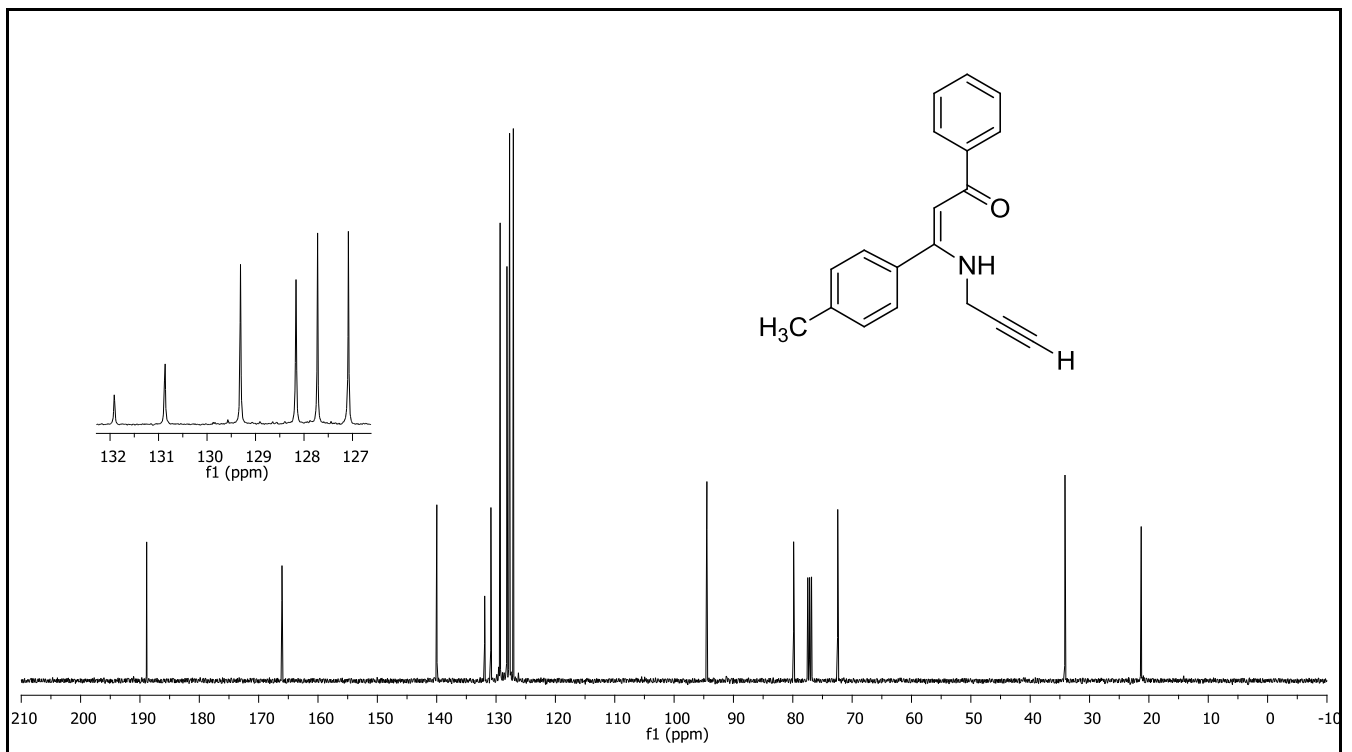
Figür E23. Bileşik 1b'nin ¹H NMR spektrumu.



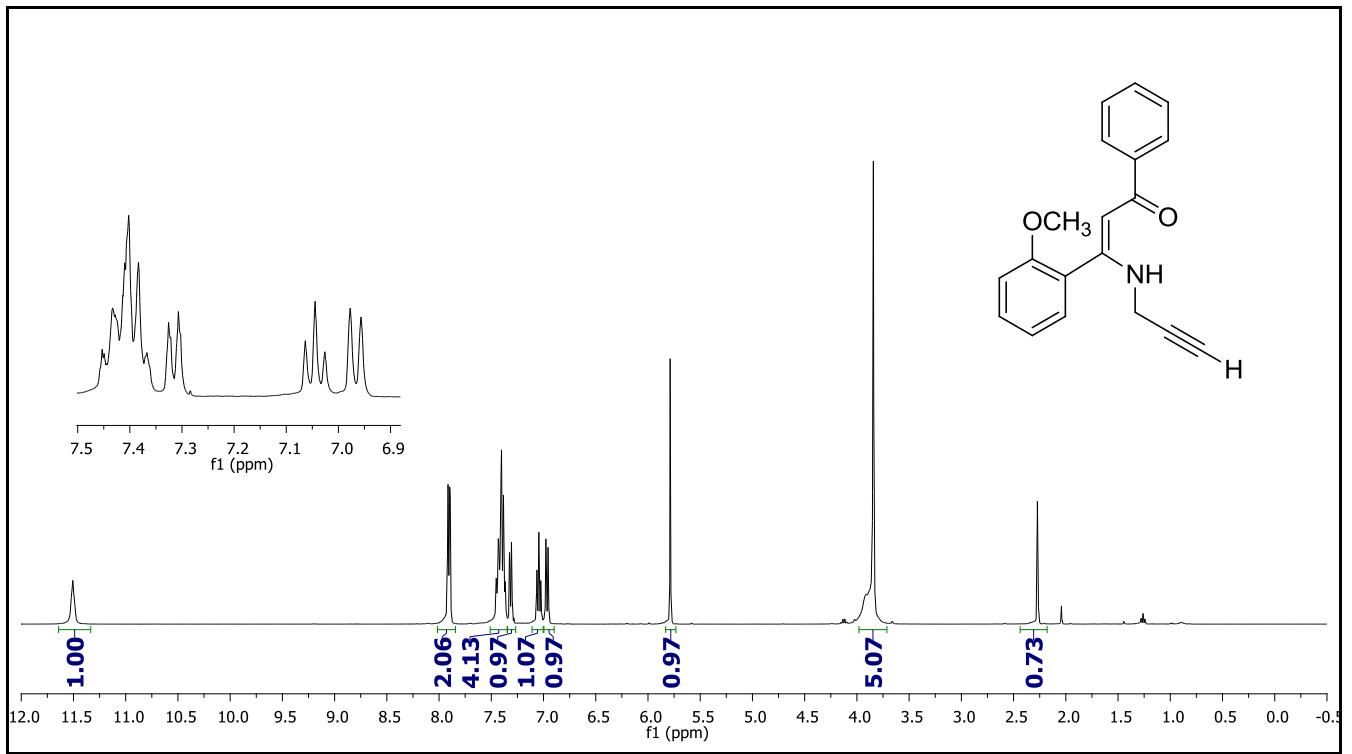
Figür E24. Bileşik 1b'nin ¹³C NMR spektrumu.



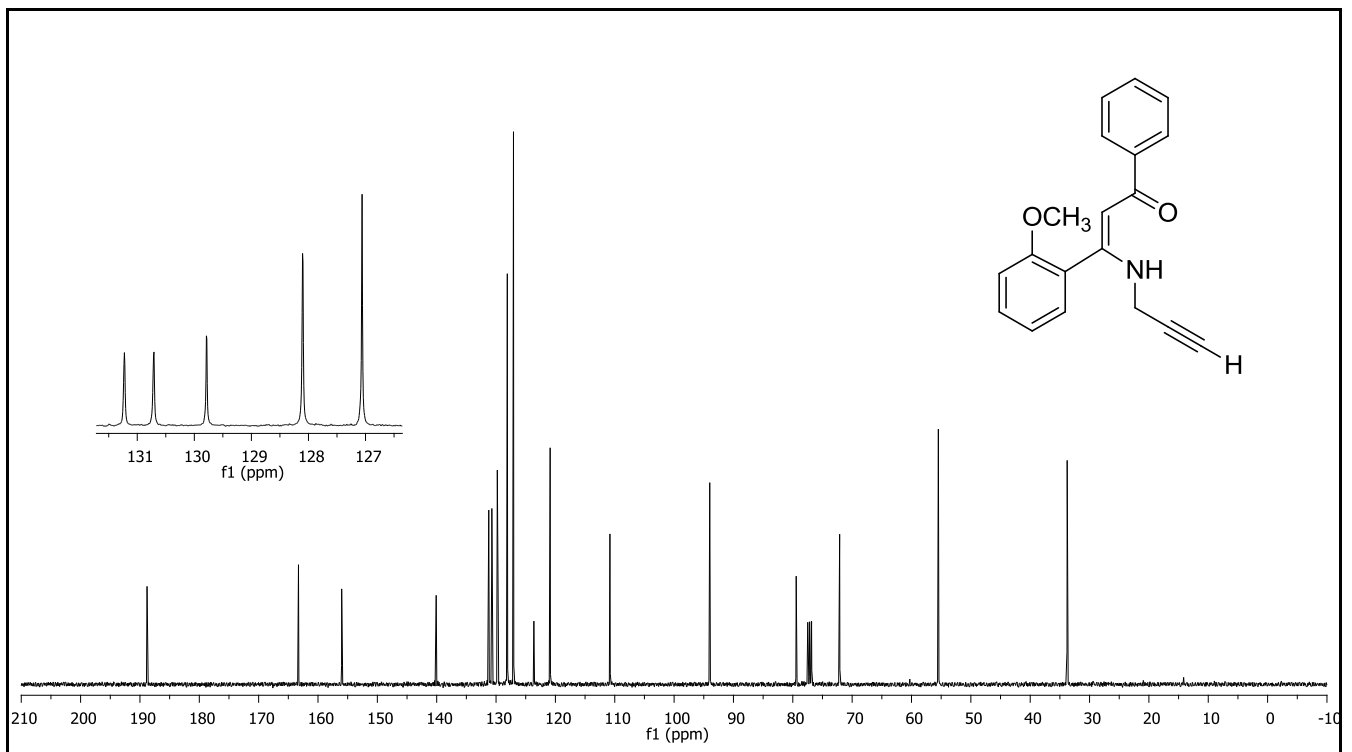
Figür E25. Bileşik **1c**'nin ^1H NMR spektrumu.



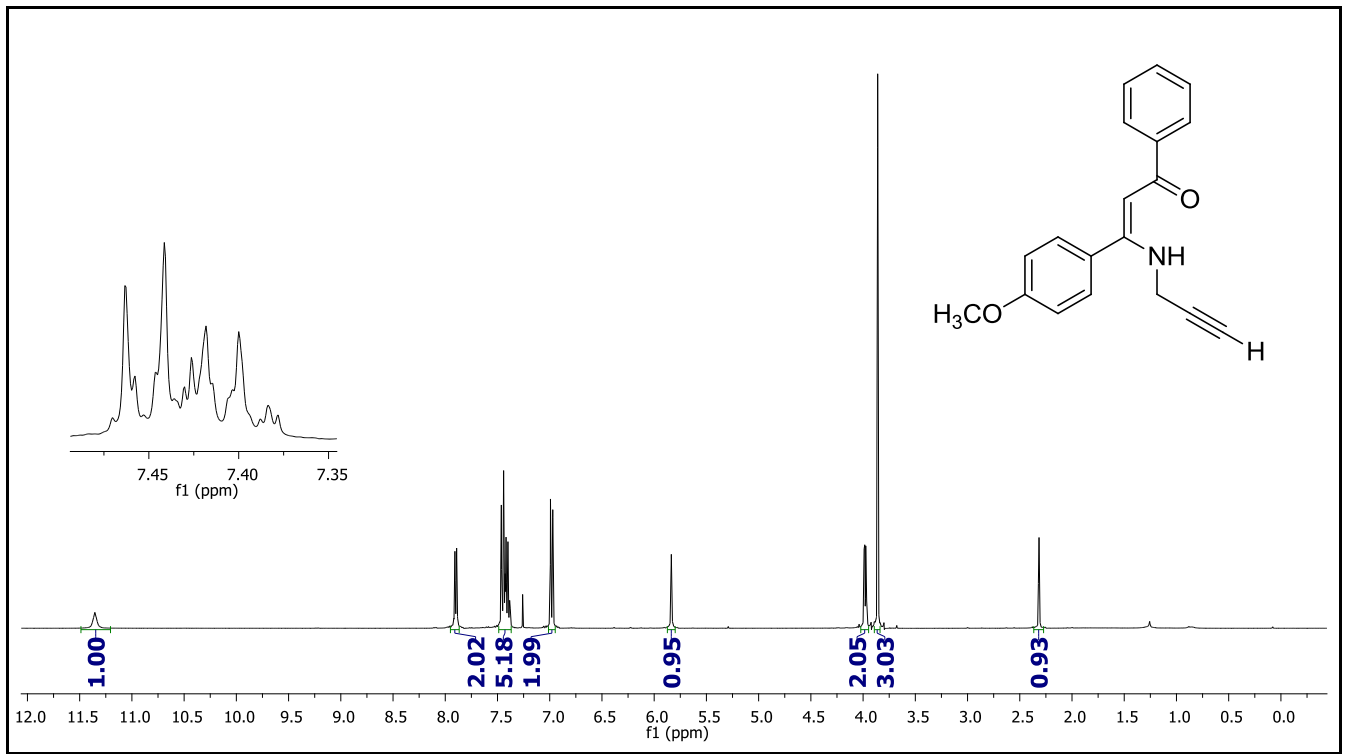
Figür E26. Bileşik **1c**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



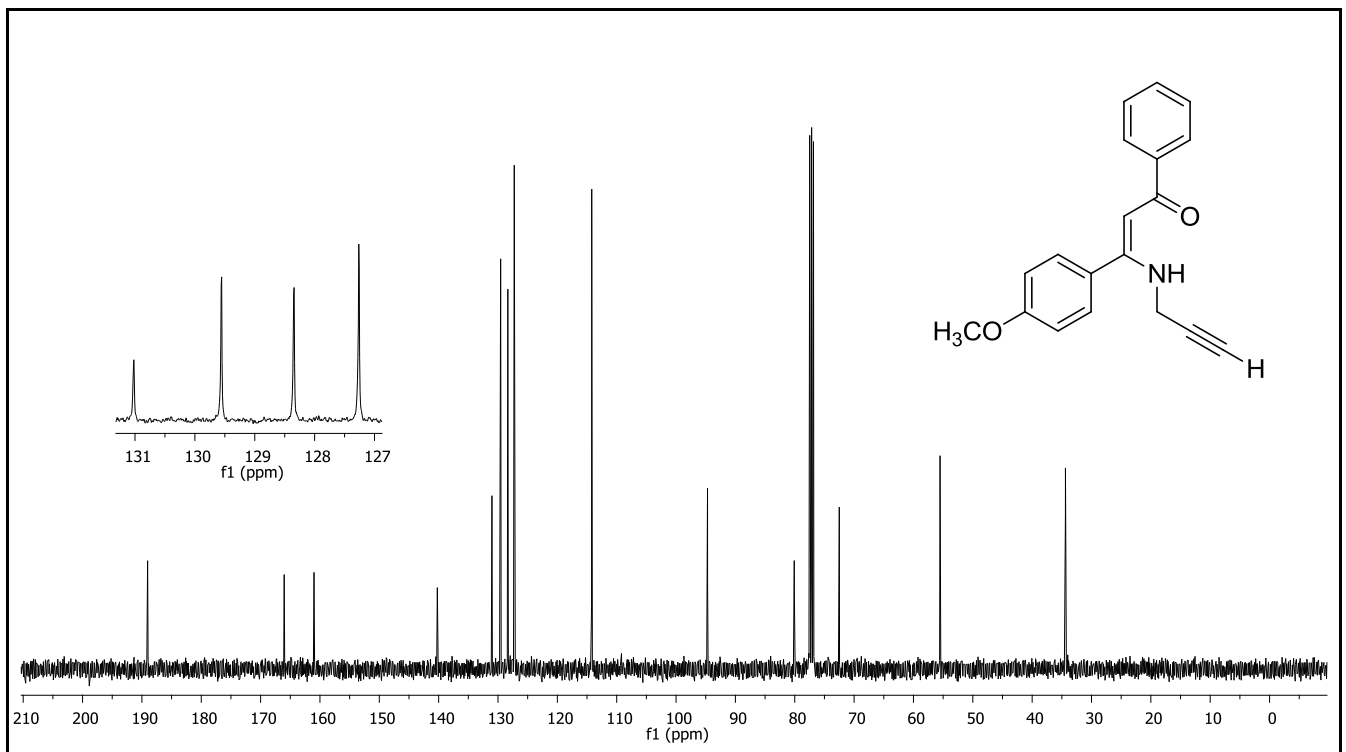
Figür E27. Bileşik **1d**'nin ¹H NMR spektrumu.



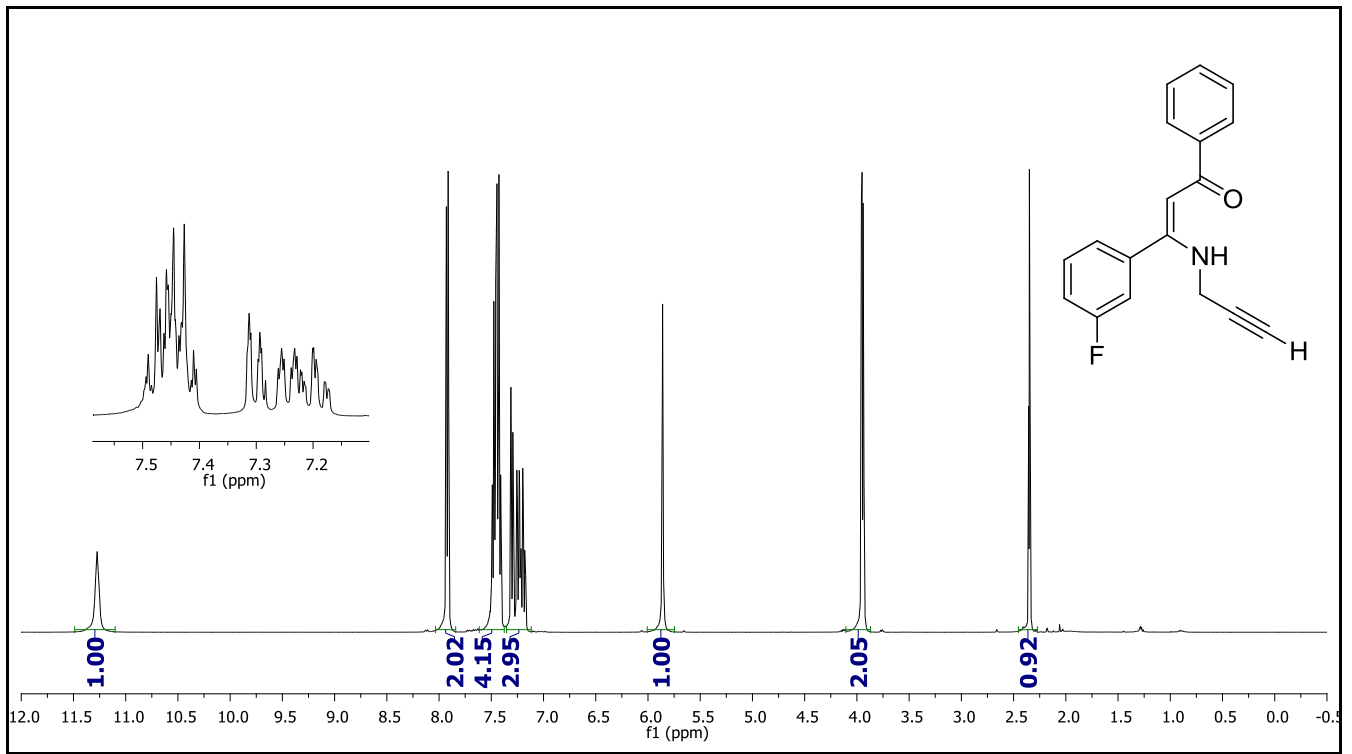
Figür E28. Bileşik **1d**'nin ¹³C NMR spektrumu.



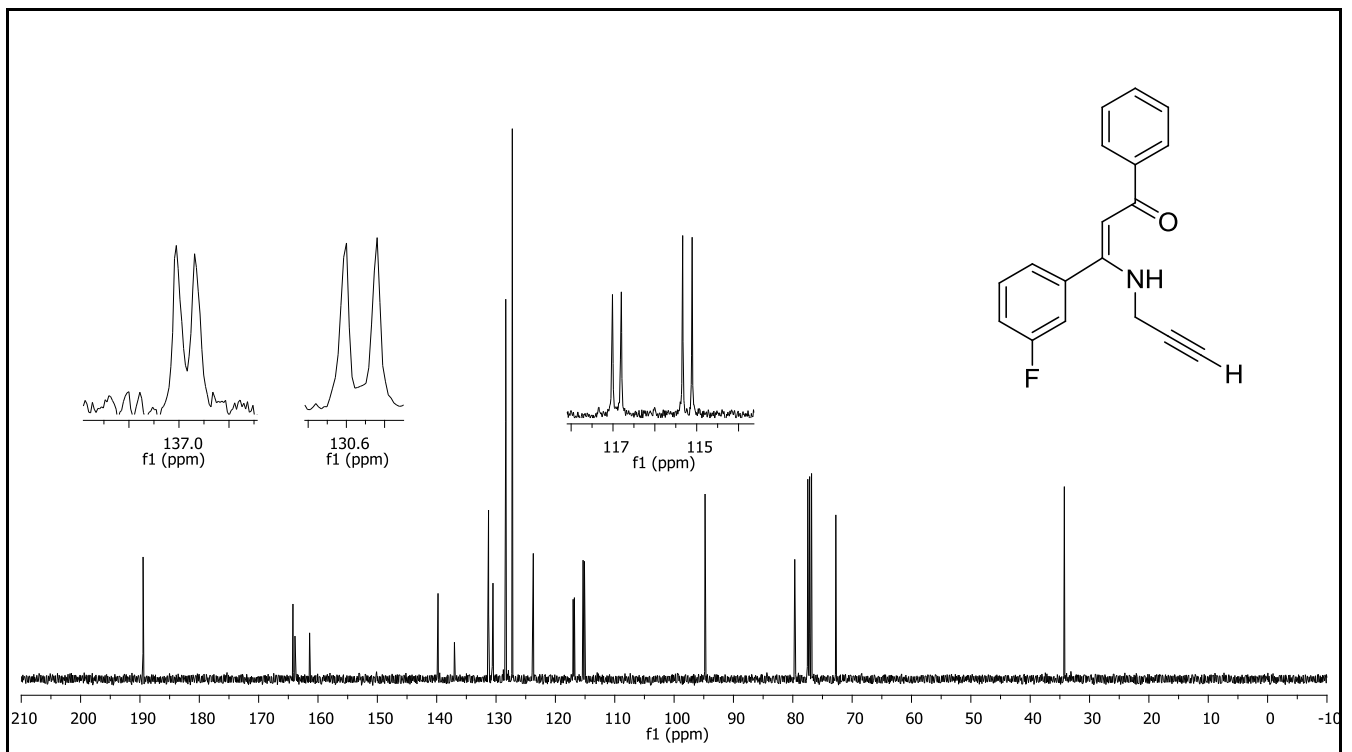
Figür E29. Bileşik **1e**'nin ¹H NMR spektrumu.



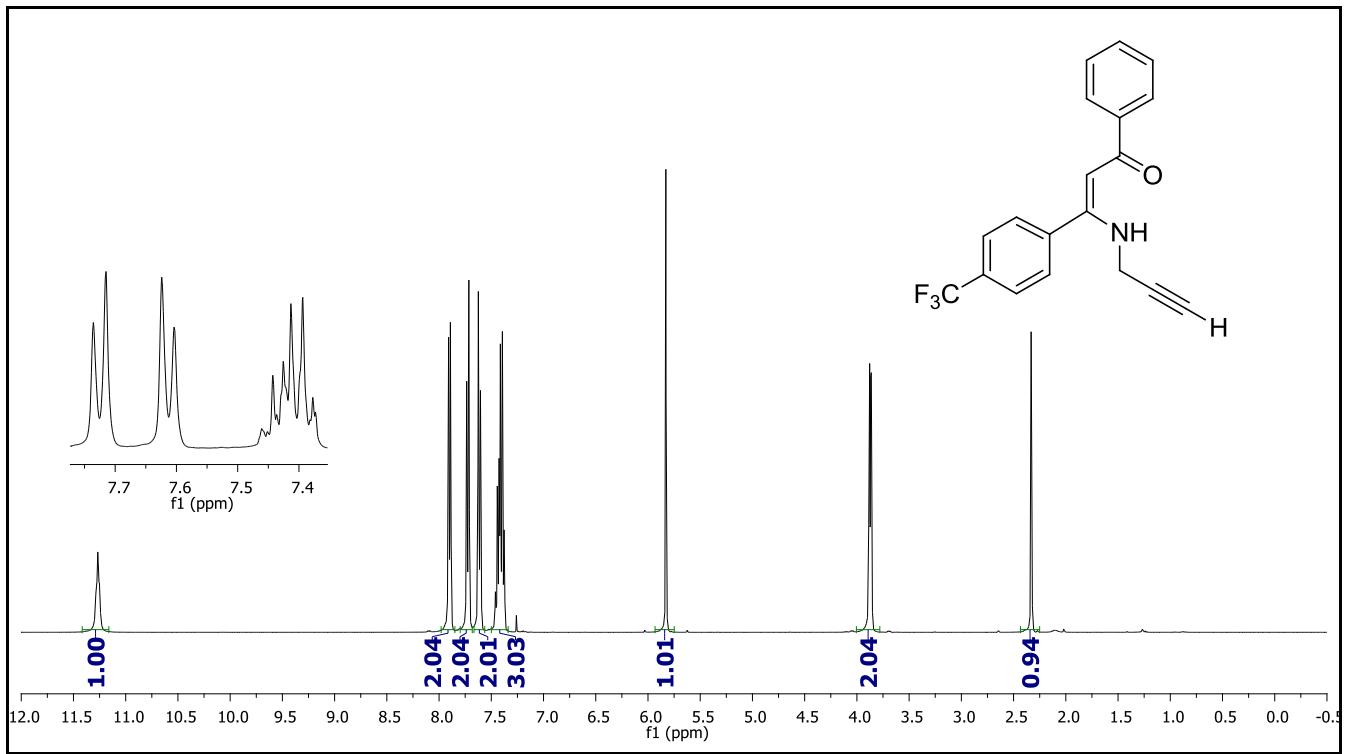
Figür E30. Bileşik **1e**'nin ¹³C NMR spektrumu.



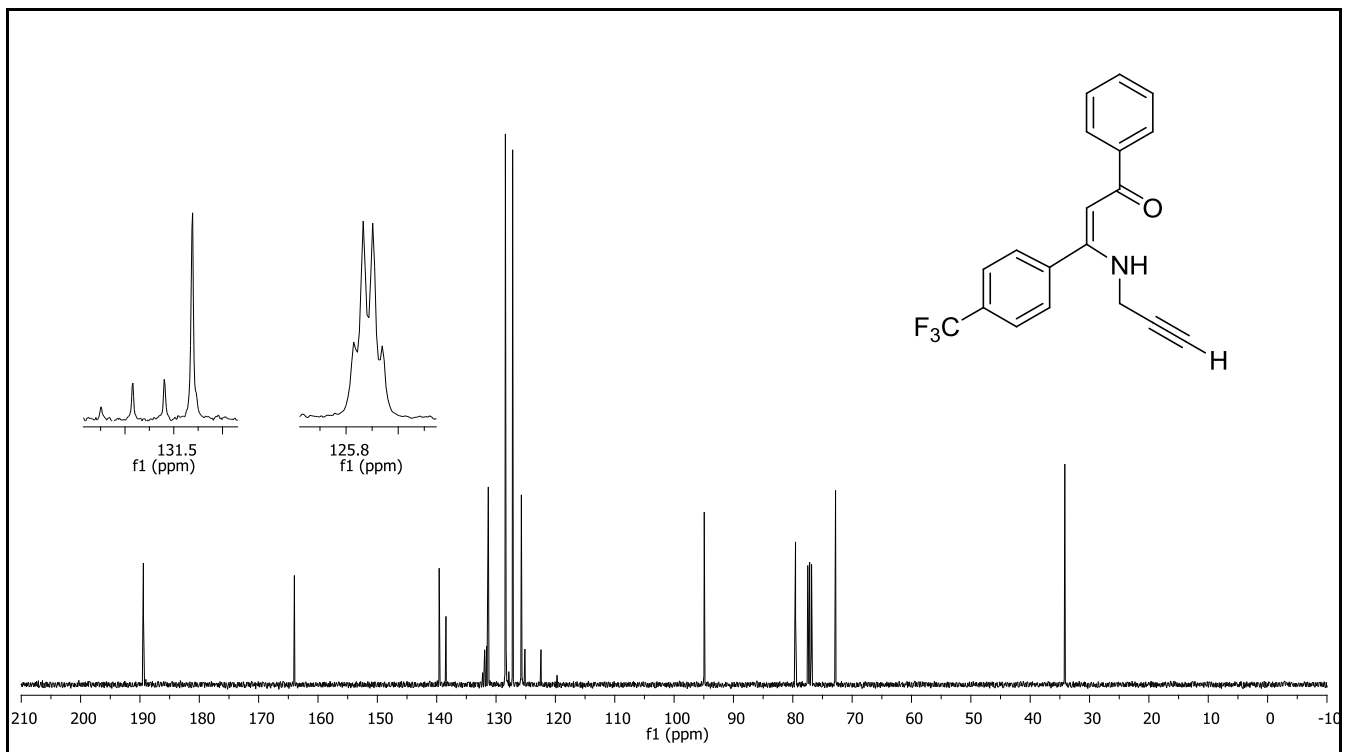
Figür E31. Bileşik 1f'nin ¹H NMR spektrumu.



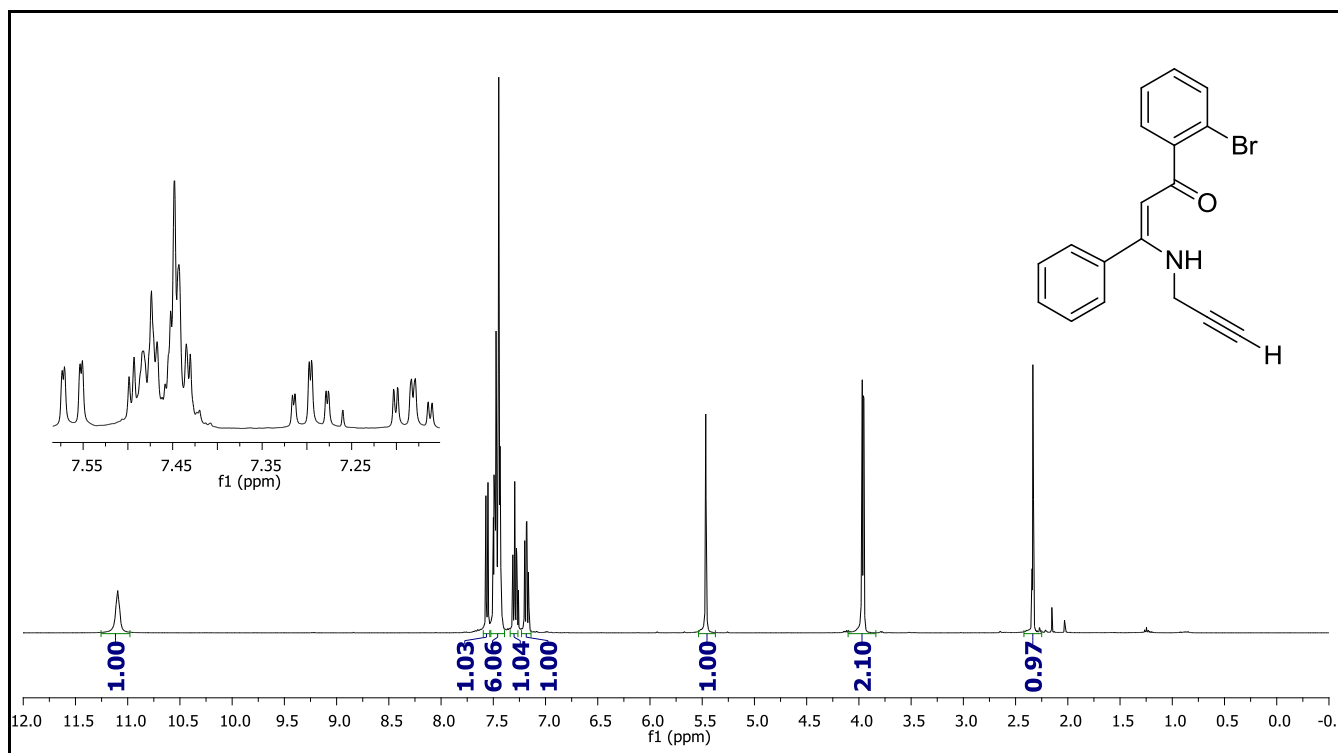
Figür E32. Bileşik 1f'nin ¹³C NMR spektrumu.



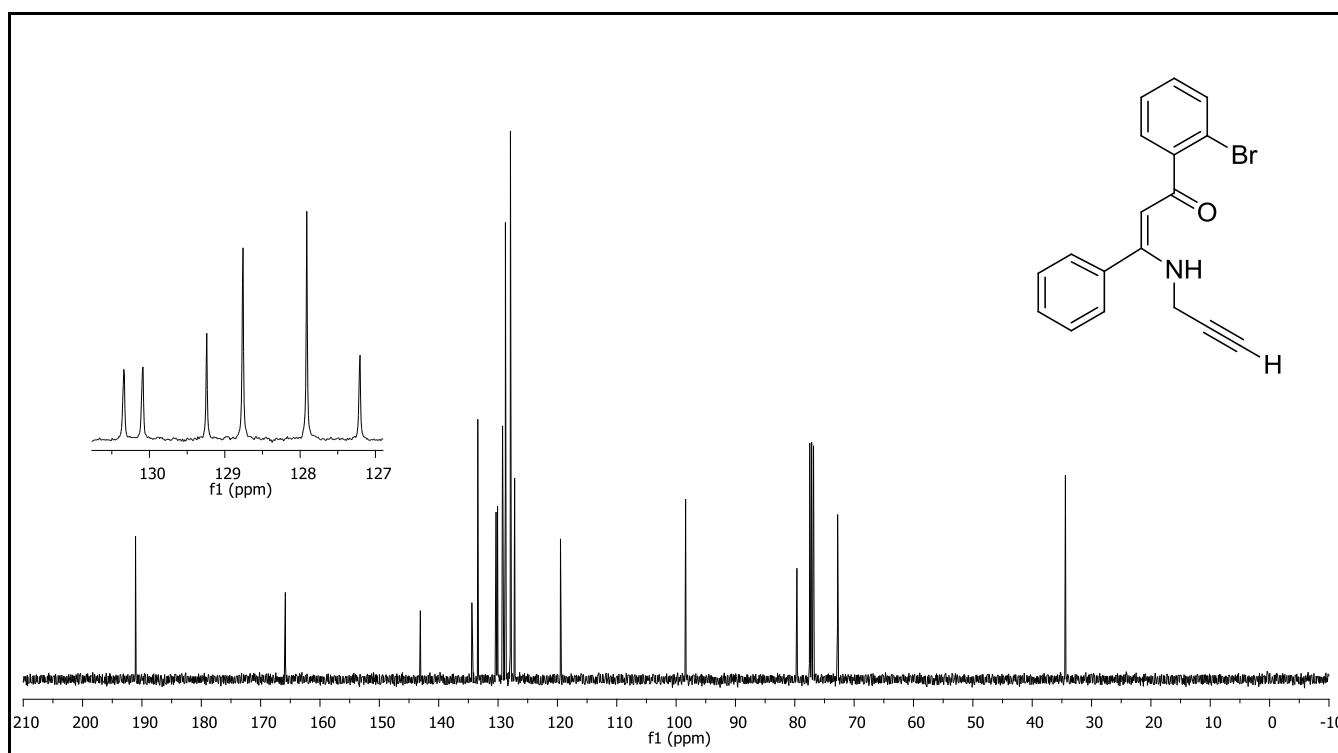
Figür E33. Bileşik **1g**'nin ^1H NMR spektrumu.



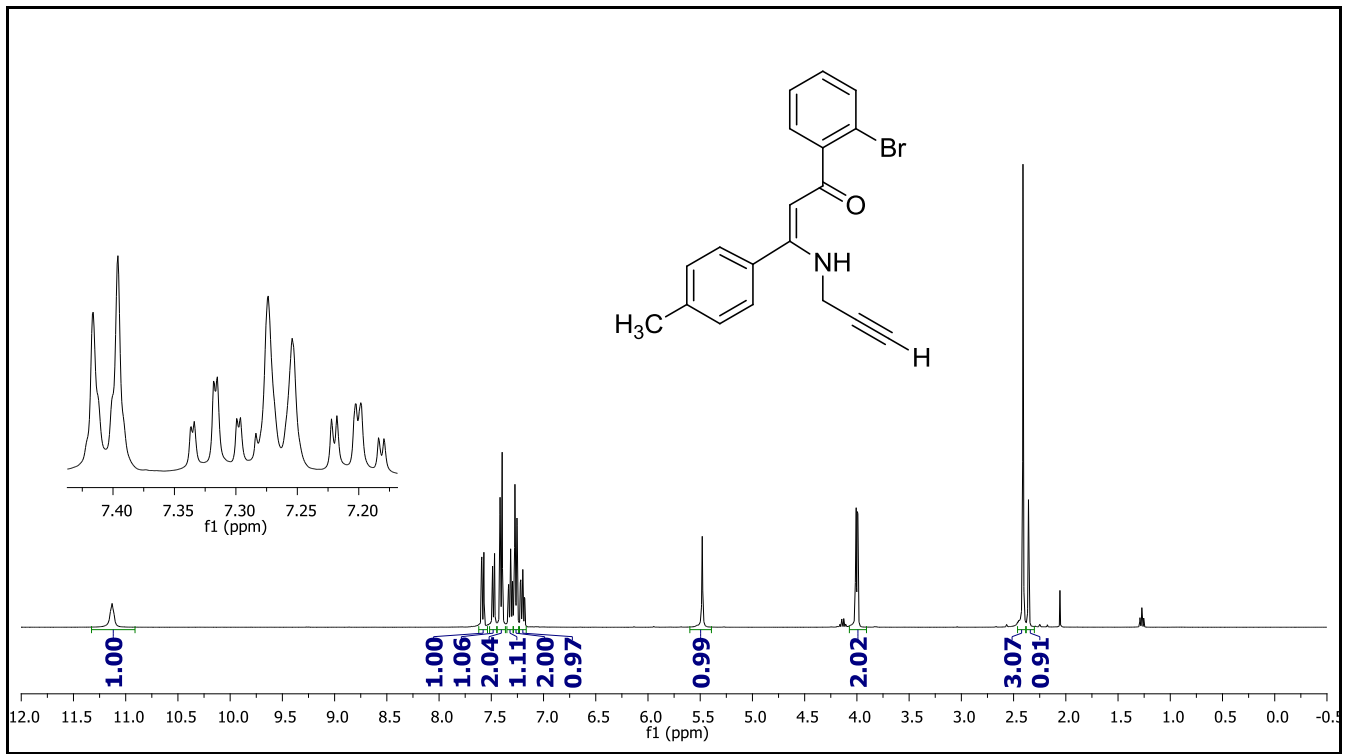
Figür E34. Bileşik **1g**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



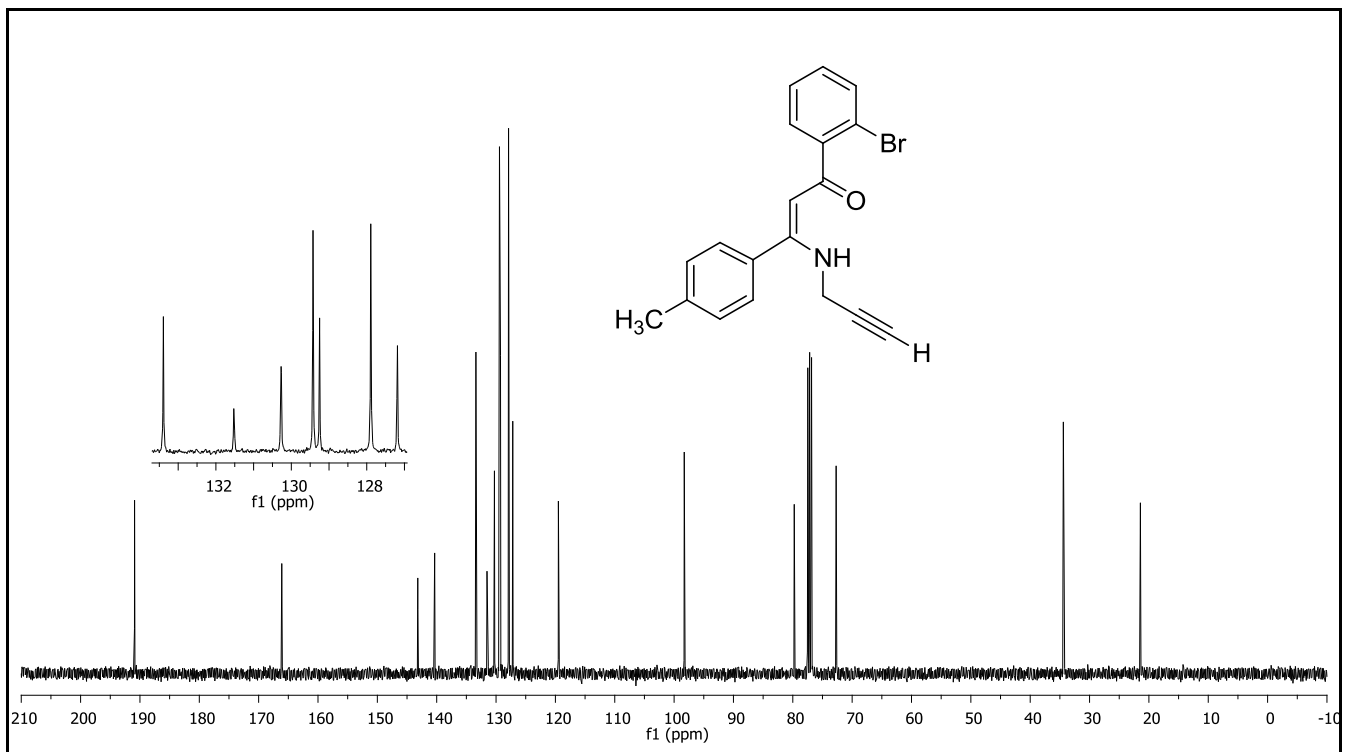
Figür E35. Bileşik **1h**'nin ^1H NMR spektrumu.



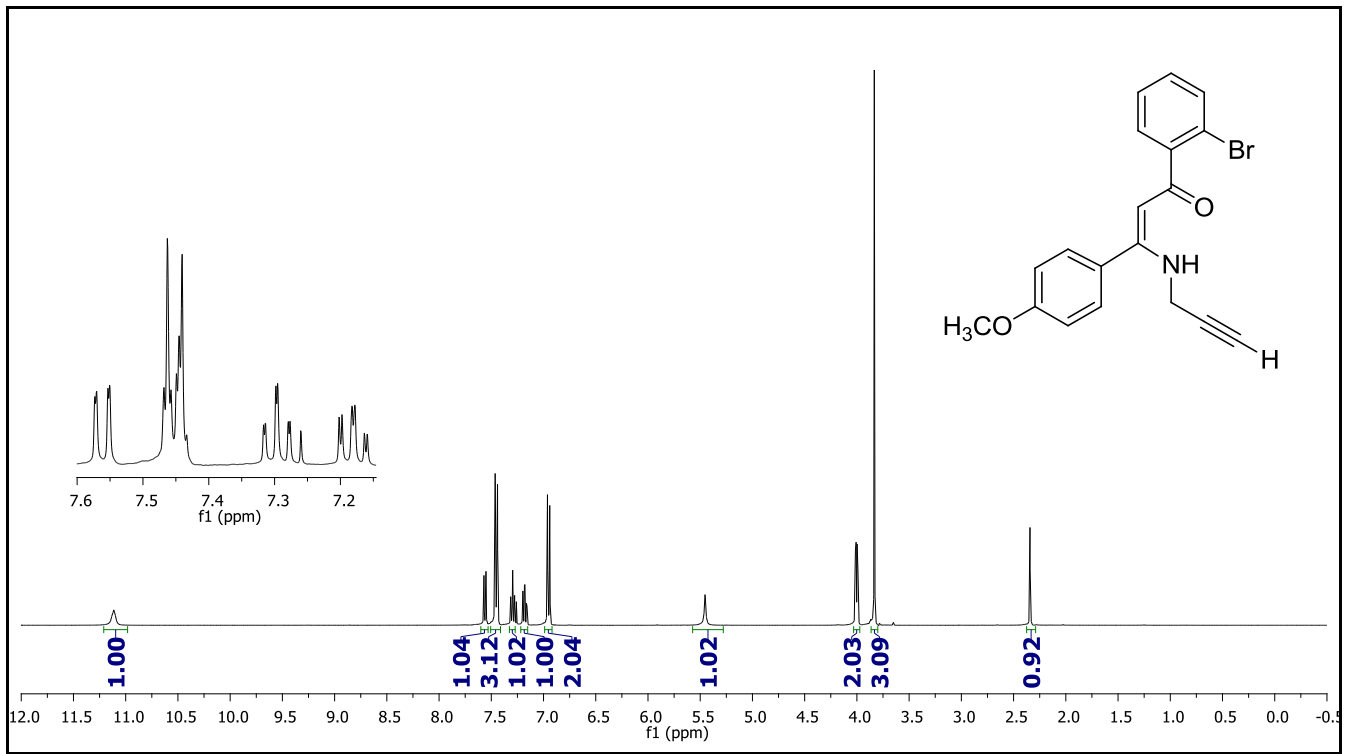
Figür E36. Bileşik **1h**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



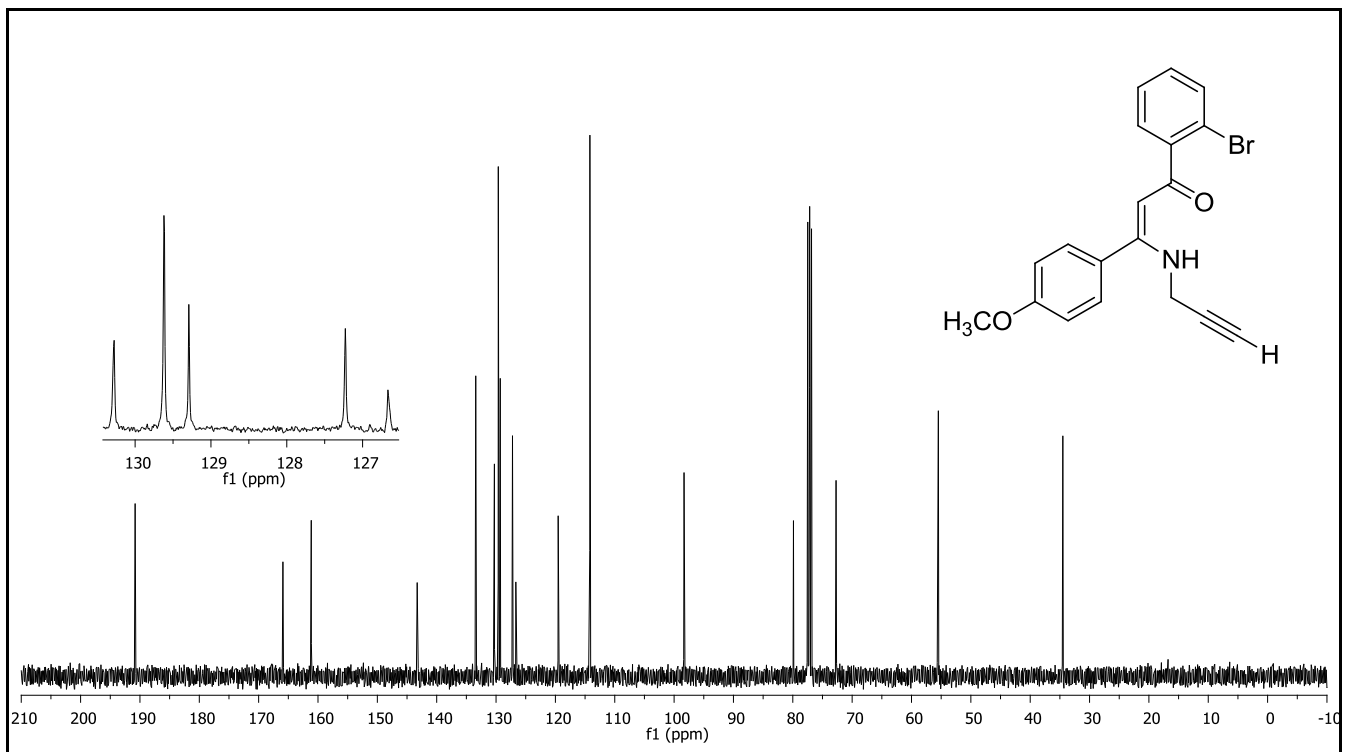
Figür E37. Bileşik **1i**'nin ¹H NMR spektrumu.



Figür E38. Bileşik **1i**'nin ¹³C NMR spektrumu.



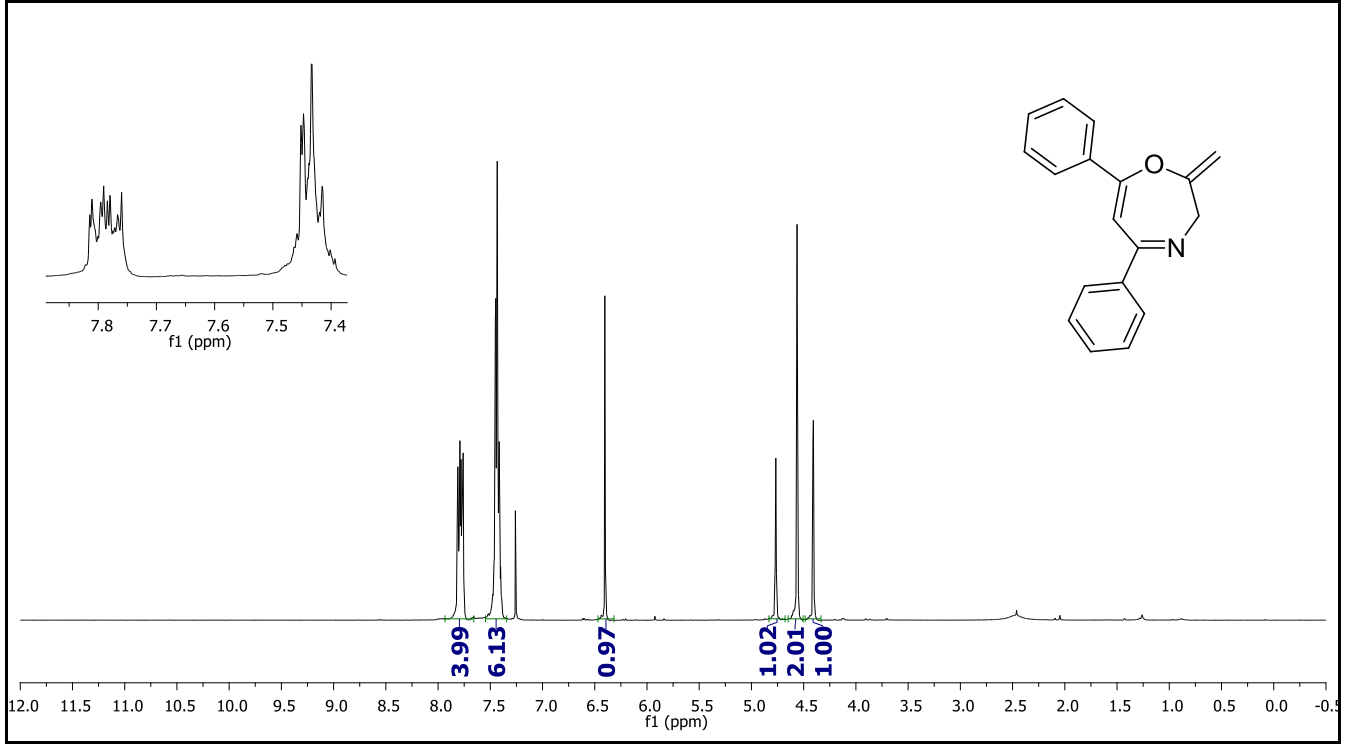
Figür E39. Bileşik **1j**'nin ¹H NMR spektrumu.



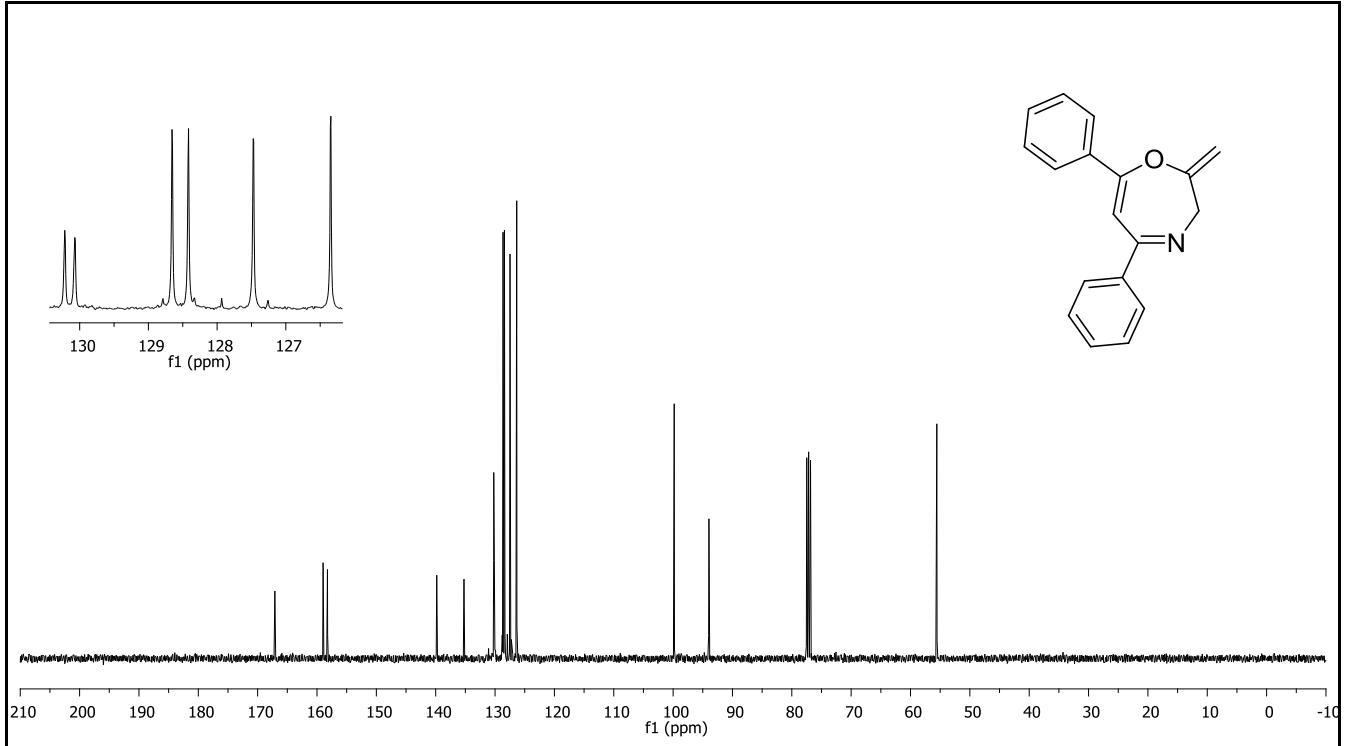
Figür E40. Bileşik **1j**'nin ¹³C NMR spektrumu.

EK 9

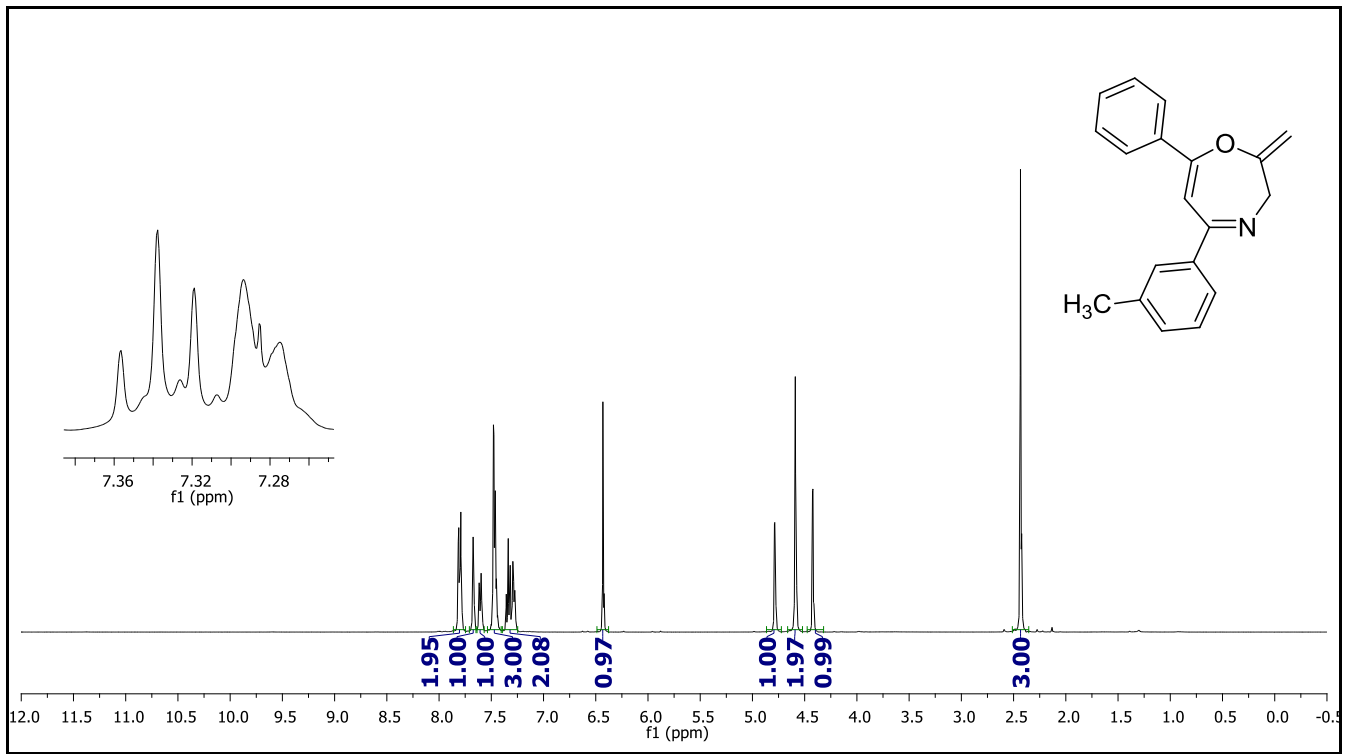
Sentezlenen 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 2 türevleri için ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



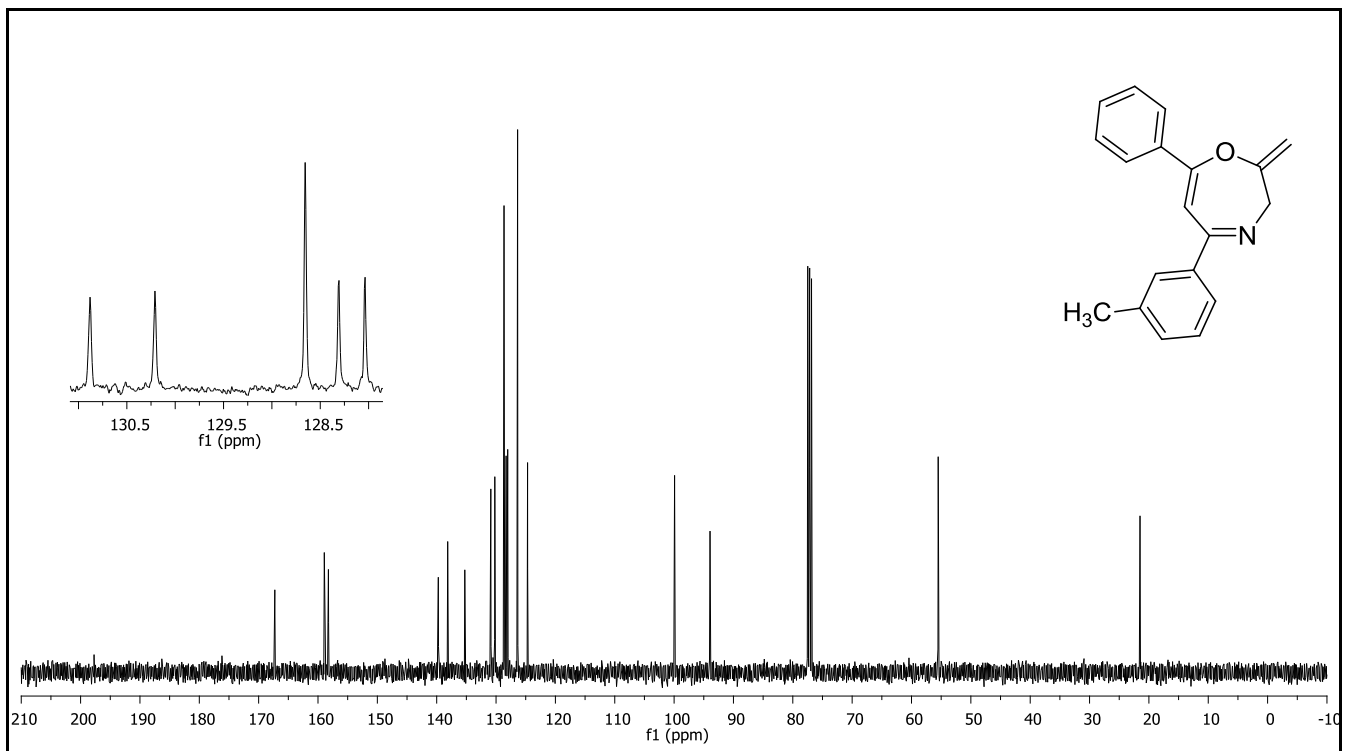
Figür E41. Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu.



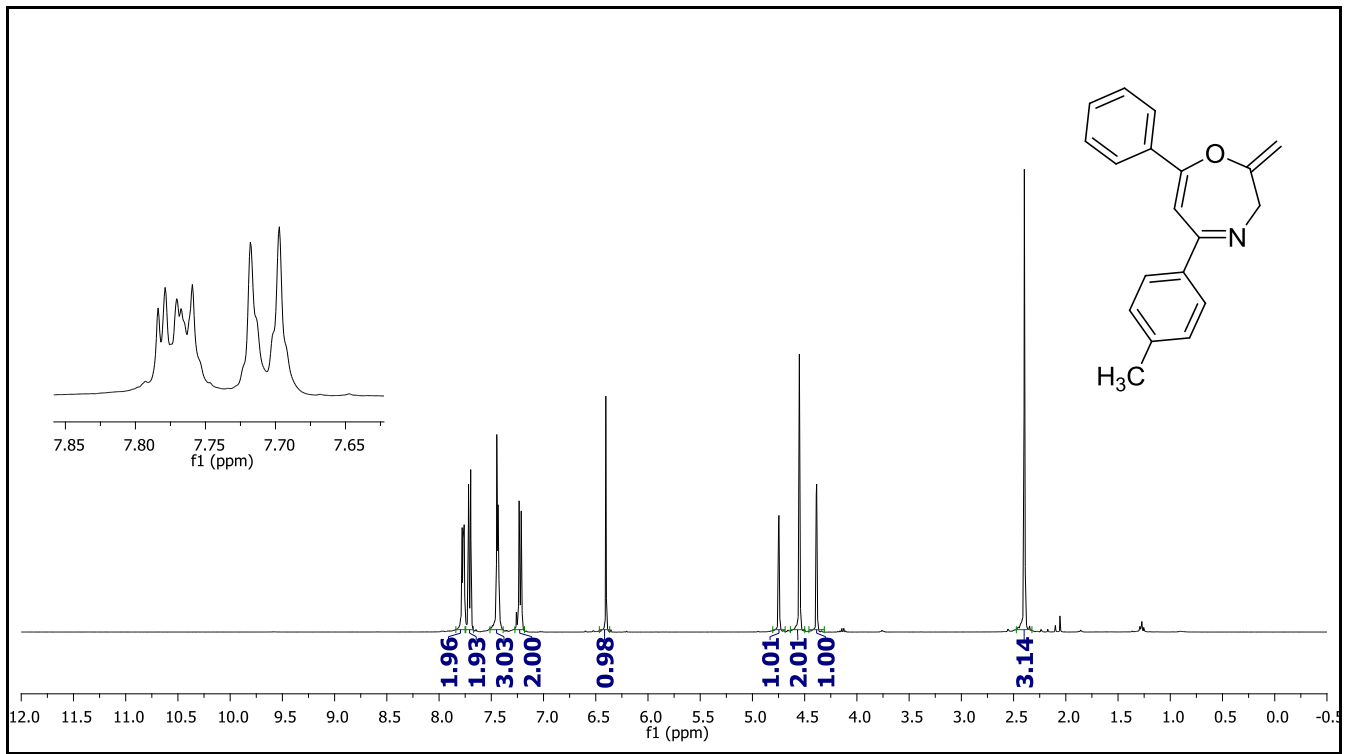
Figür E42. Bileşik 2a'nın ^{13}C NMR spektrumu.



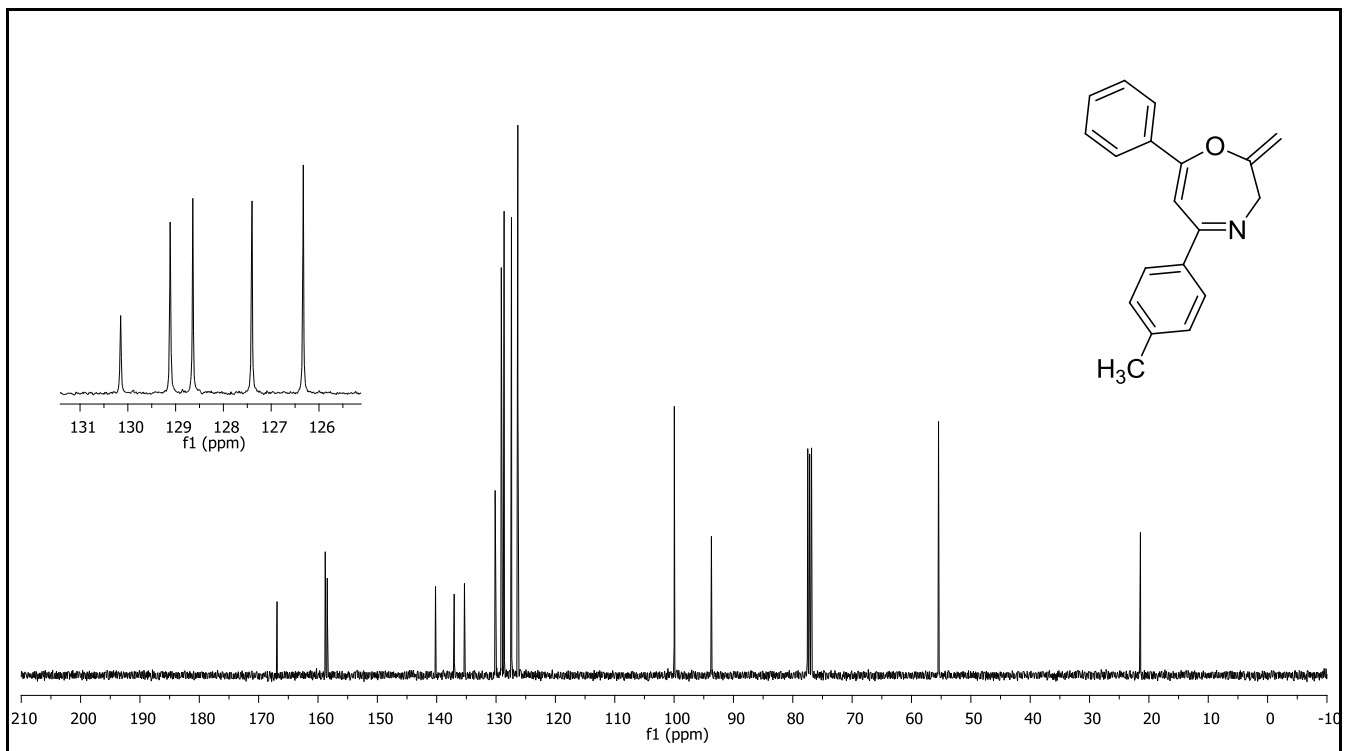
Figür E43. Bileşik **2b**'nin ^1H NMR spektrumu.



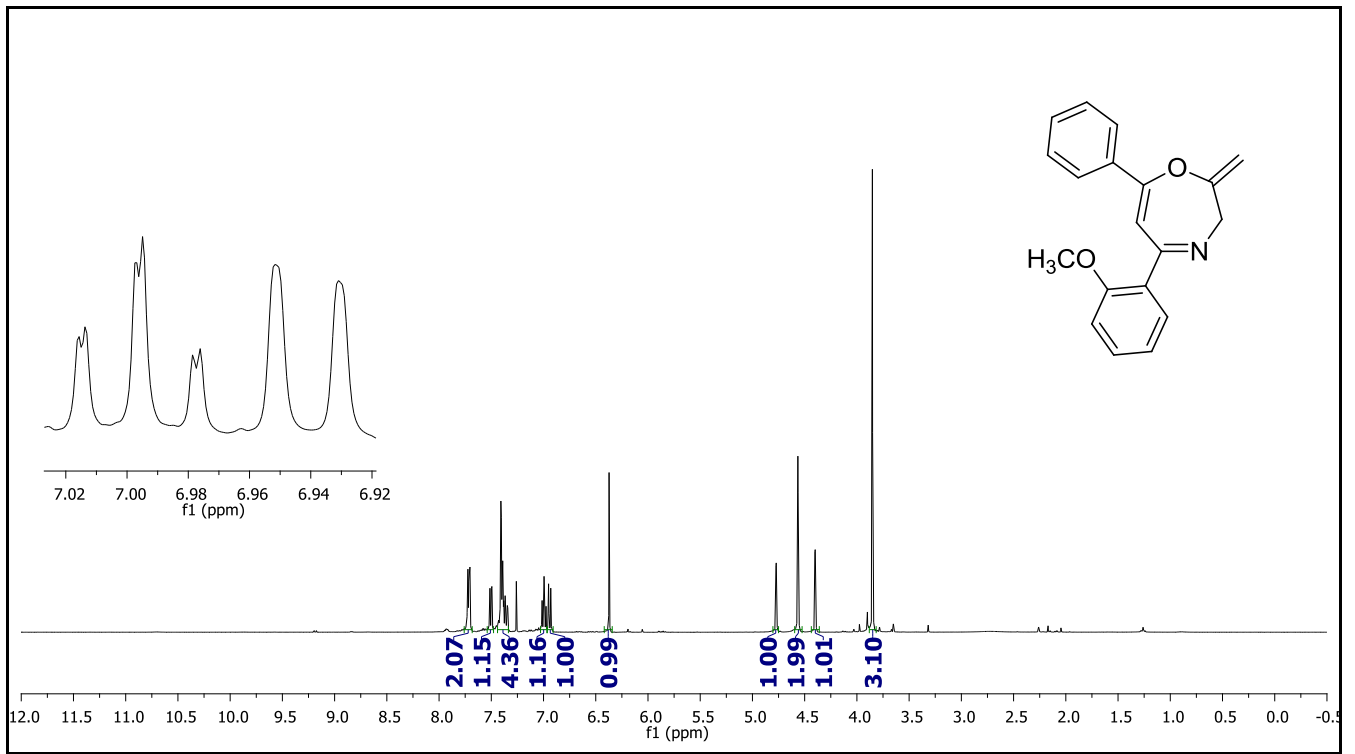
Figür E44. Bileşik **2b**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



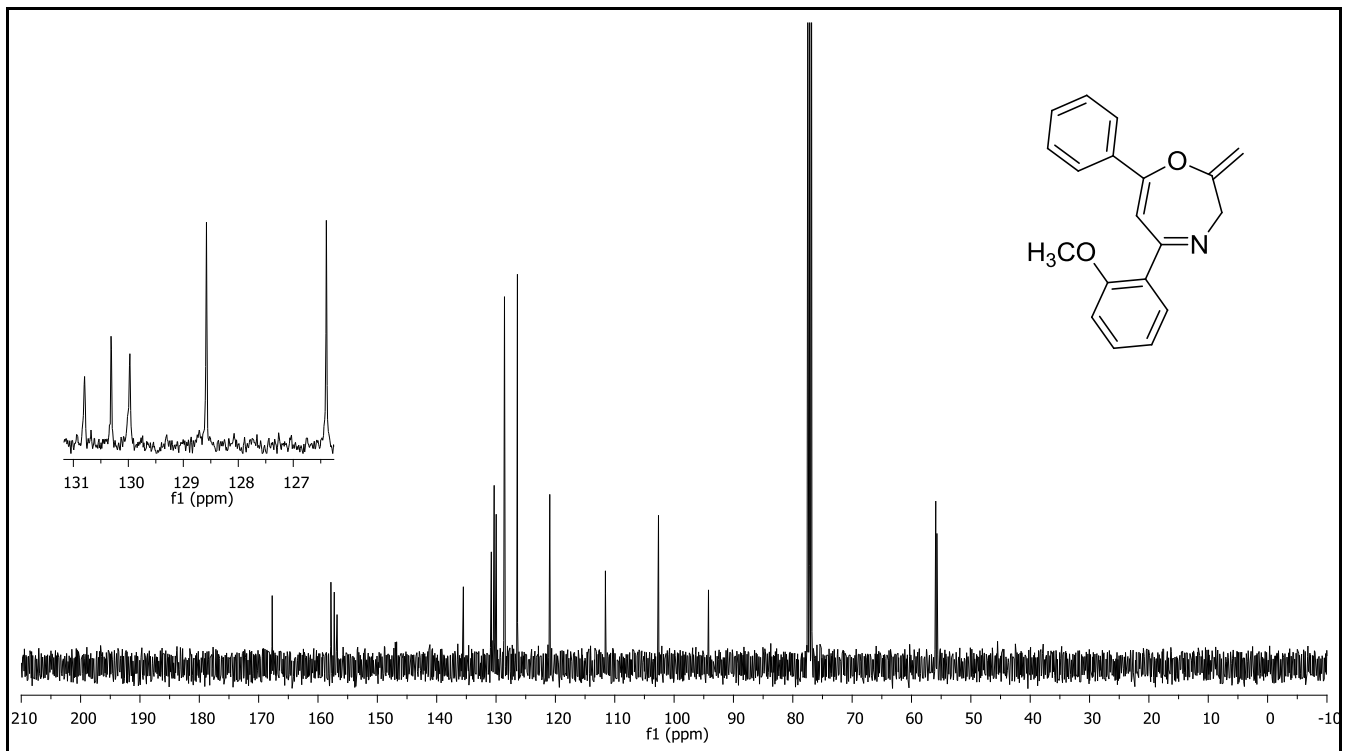
Figür E45. Bileşik 2c'nin ¹H NMR spektrumu.



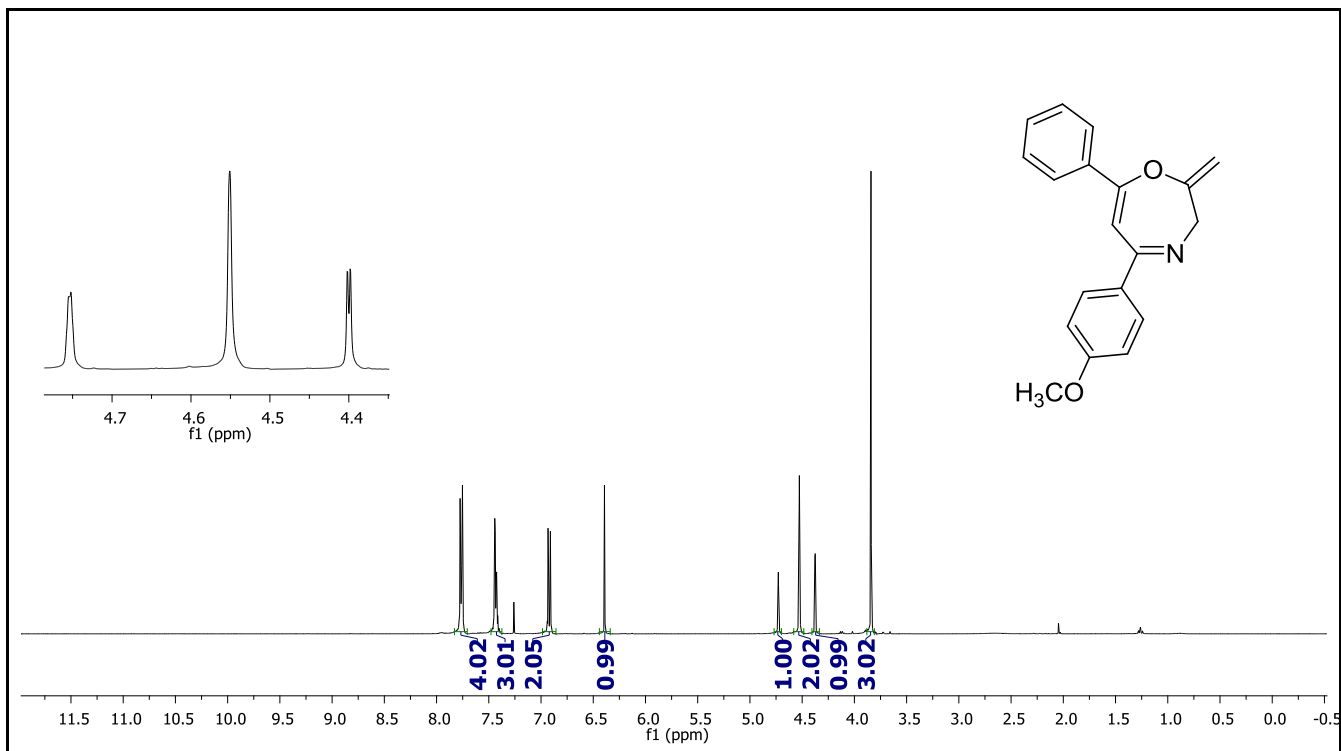
Figür E46. Bileşik 2c'nin ¹³C NMR spektrumu.



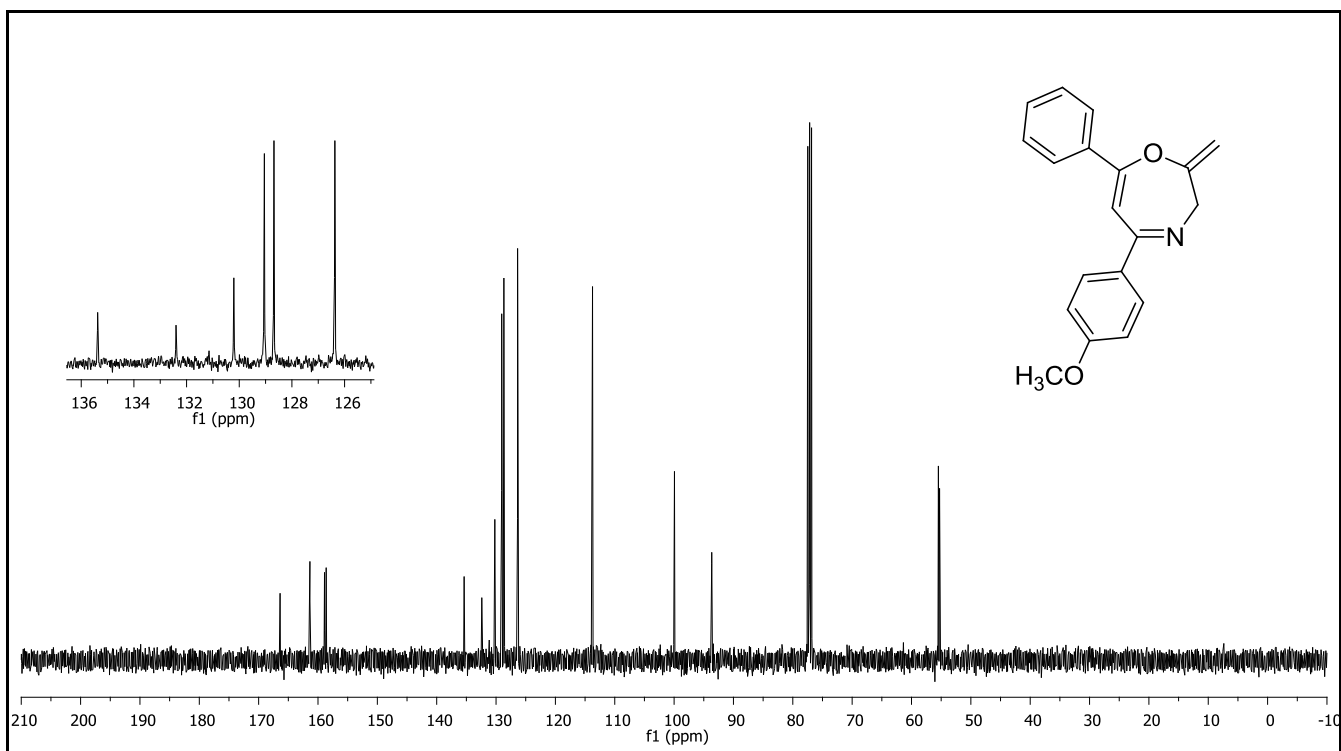
Figür E47. Bileşik **2d**'nin ^1H NMR spektrumu.



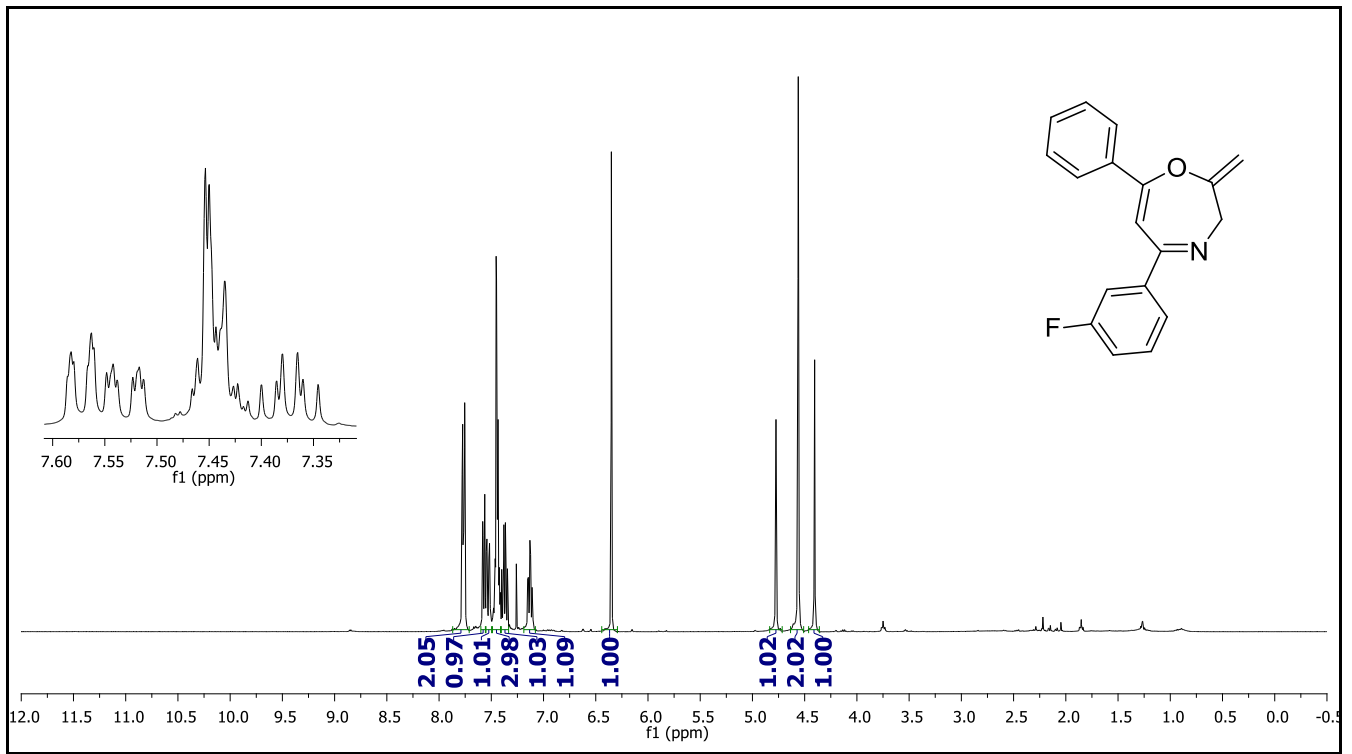
Figür E48. Bileşik **2d**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



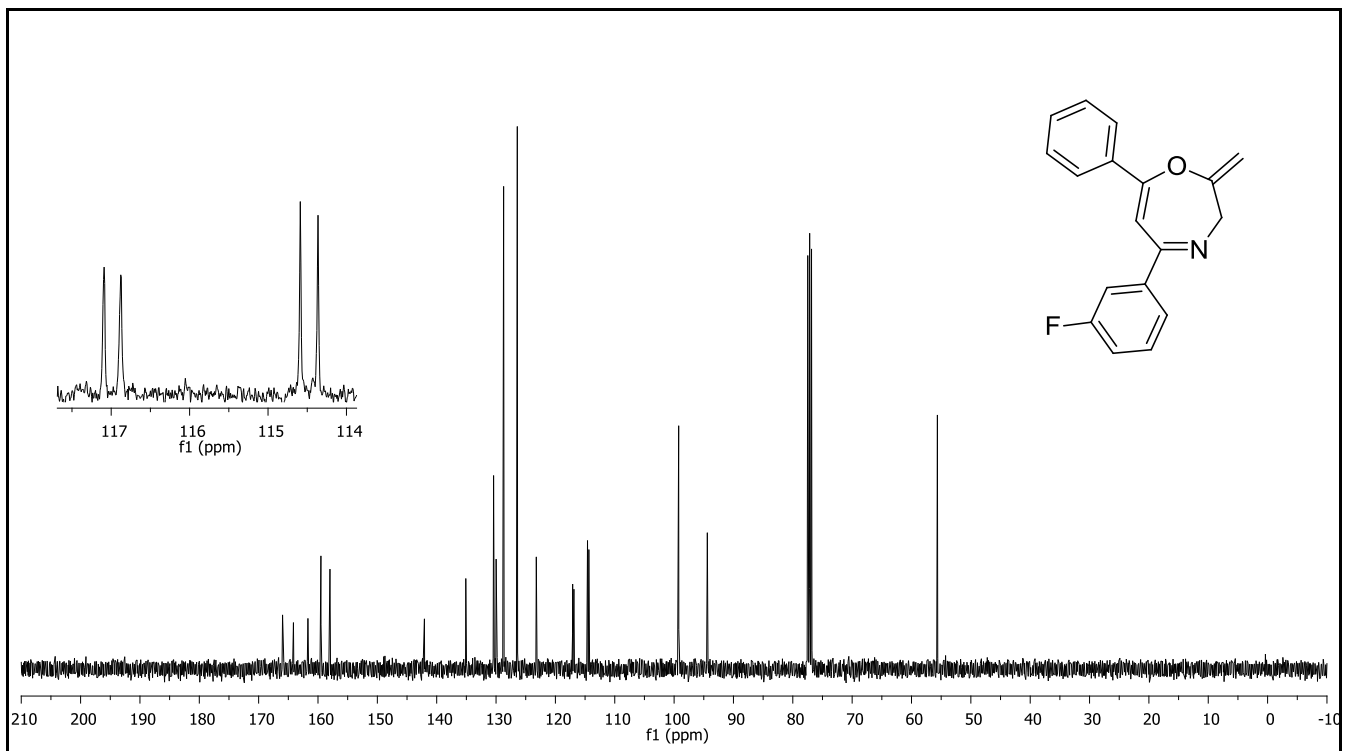
Figür E49. Bileşik **2e**'nin ^1H NMR spektrumu.



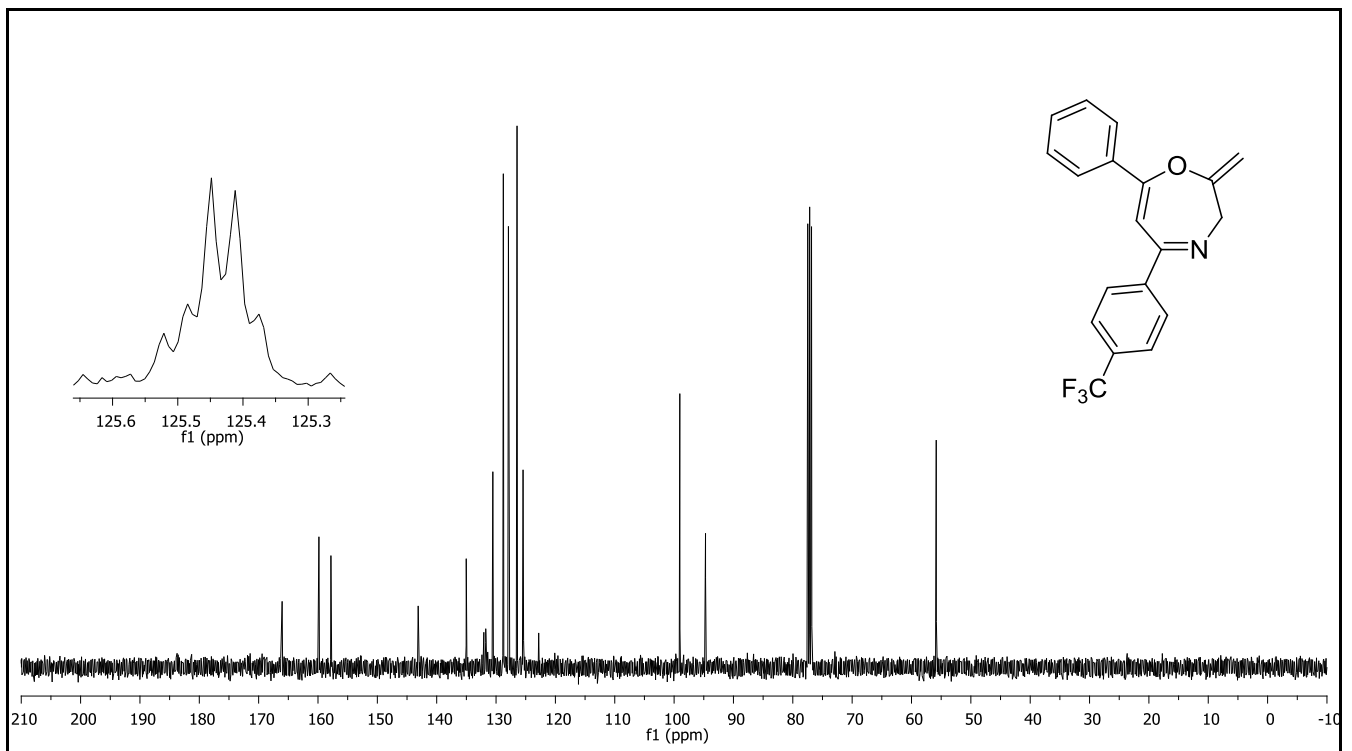
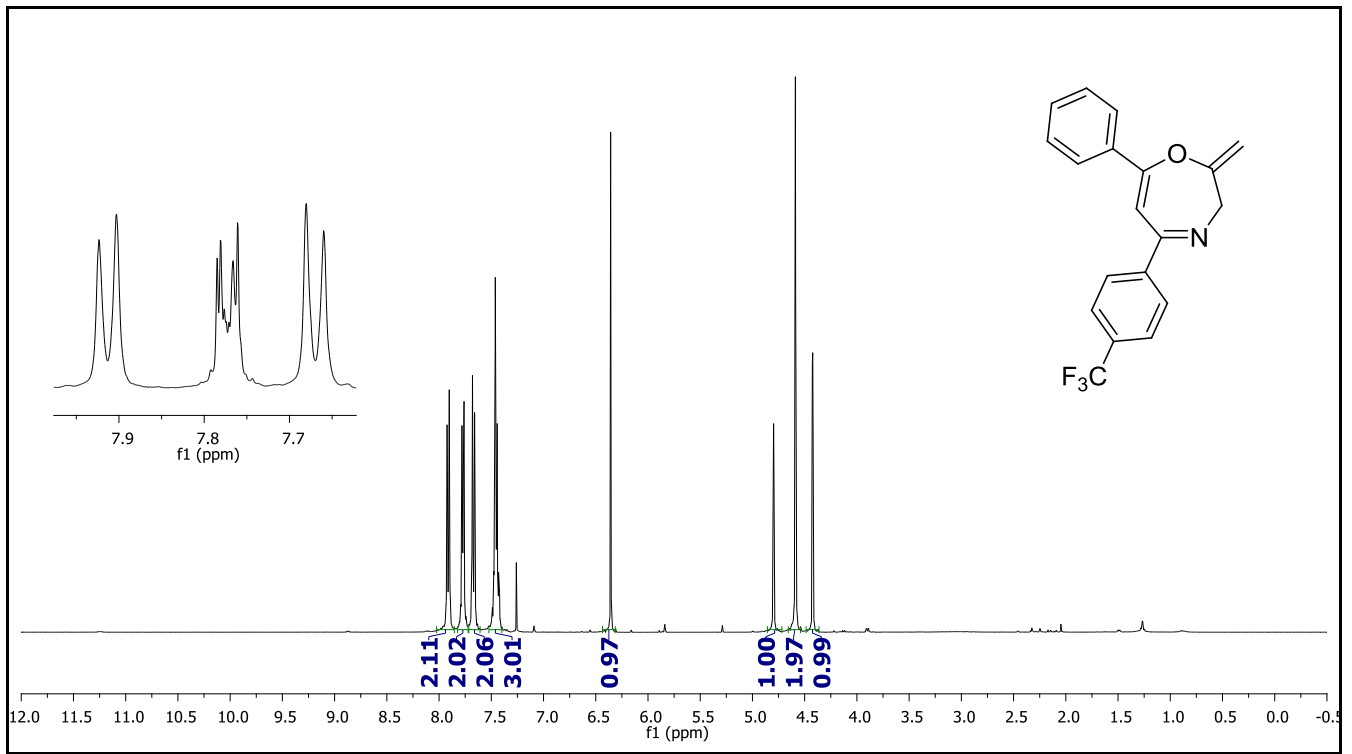
Figür E50. Bileşik **2e**'nin ^{13}C NMR spektrumu.

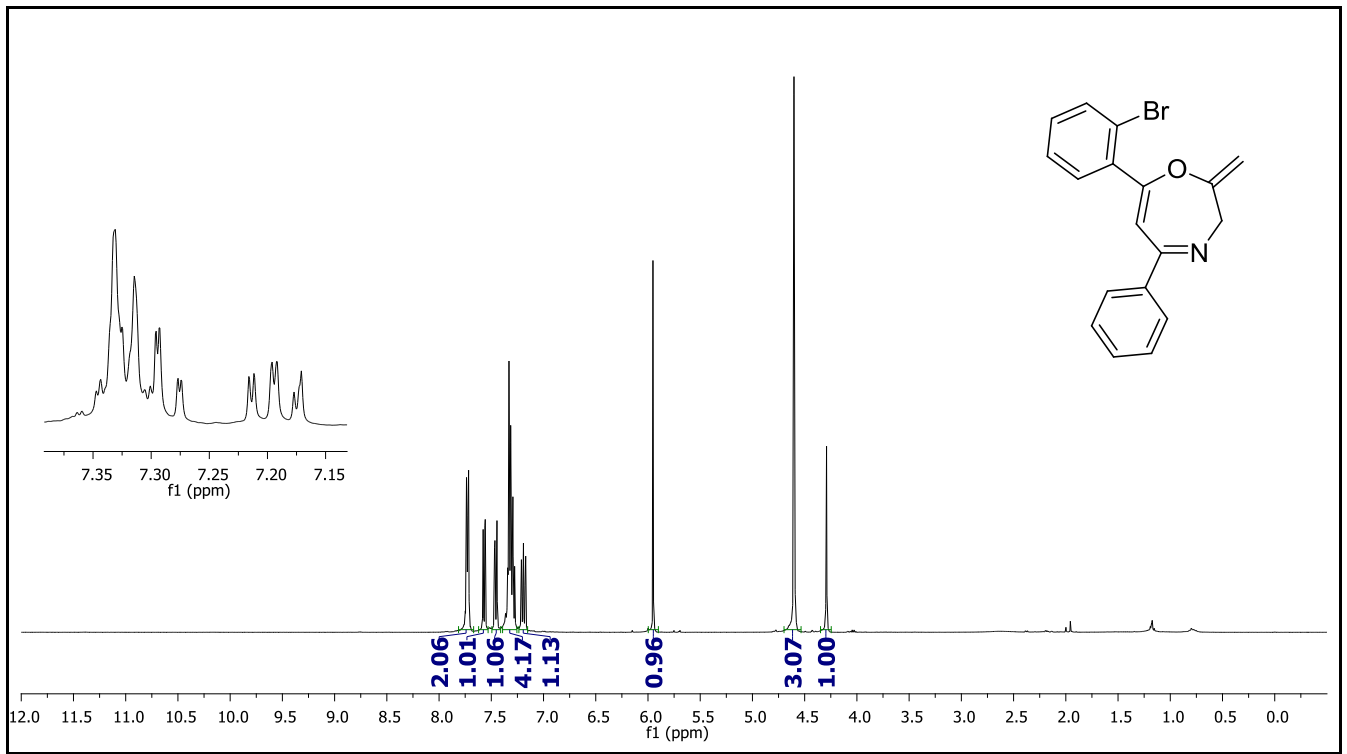


Figür E51. Bileşik **2f**'nin ^1H NMR spektrumu.

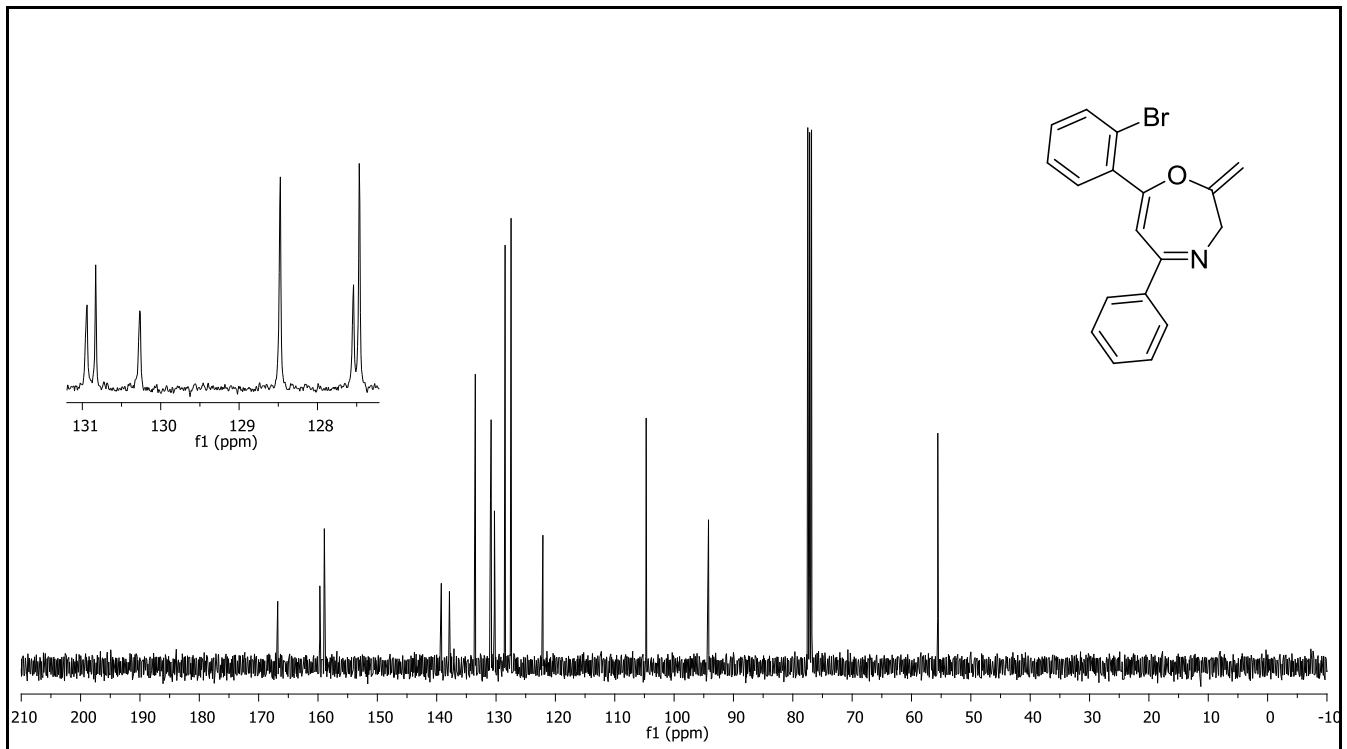


Figür E52. Bileşik **2f**'nin ^{13}C NMR spektrumu.

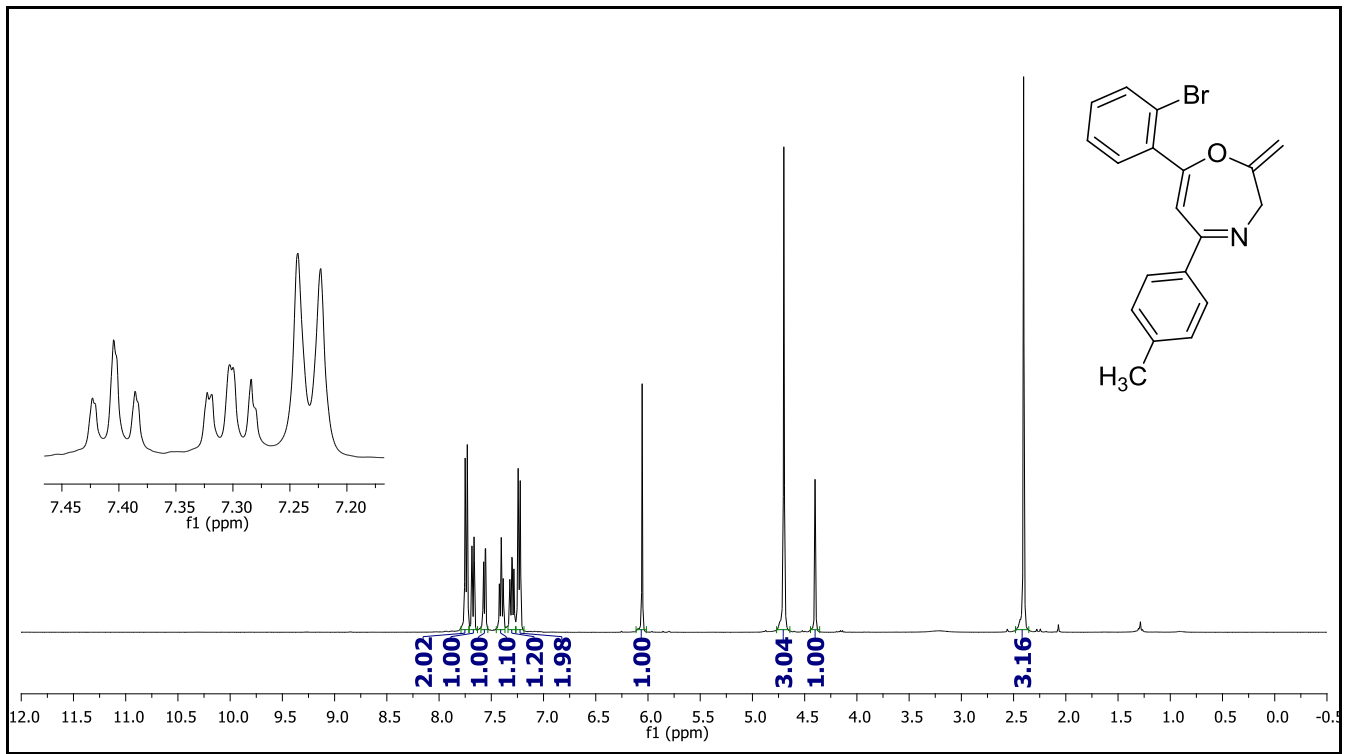




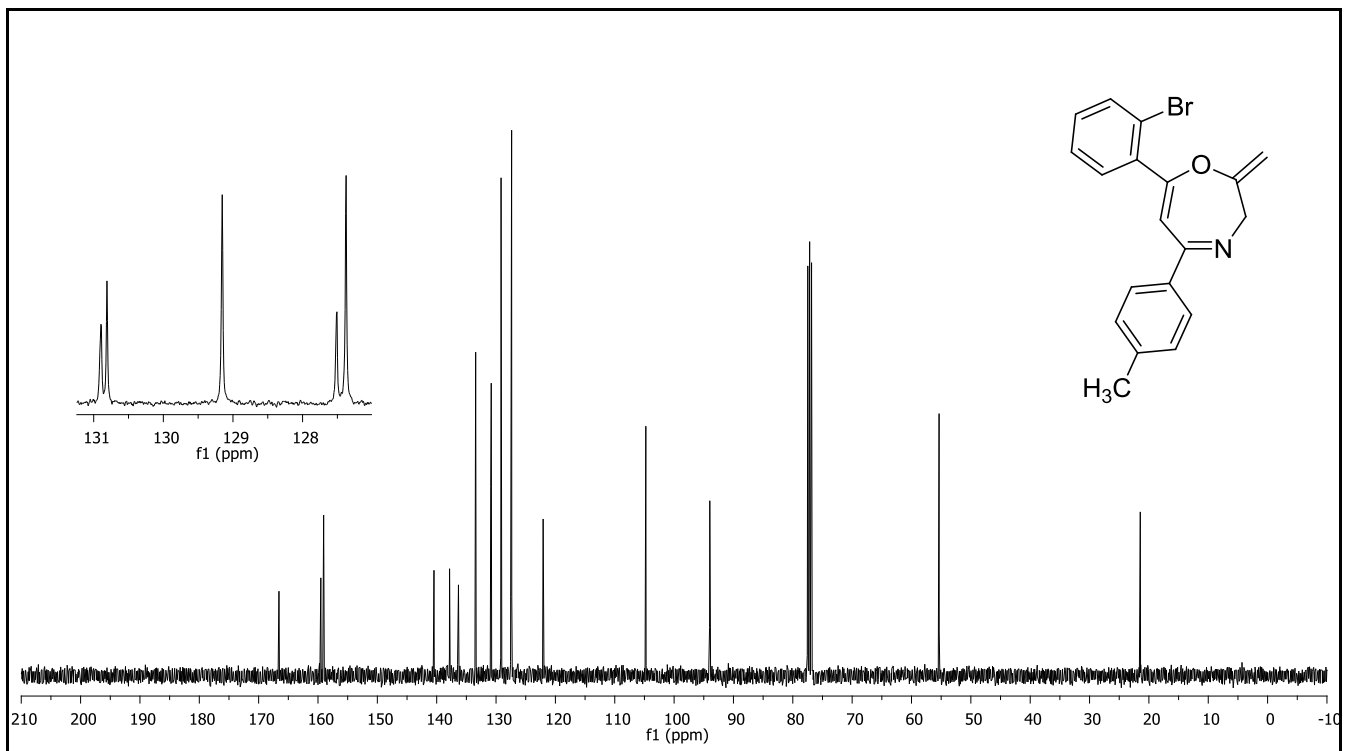
Figür E55. Bileşik **2h**'nin ^1H NMR spektrumu.



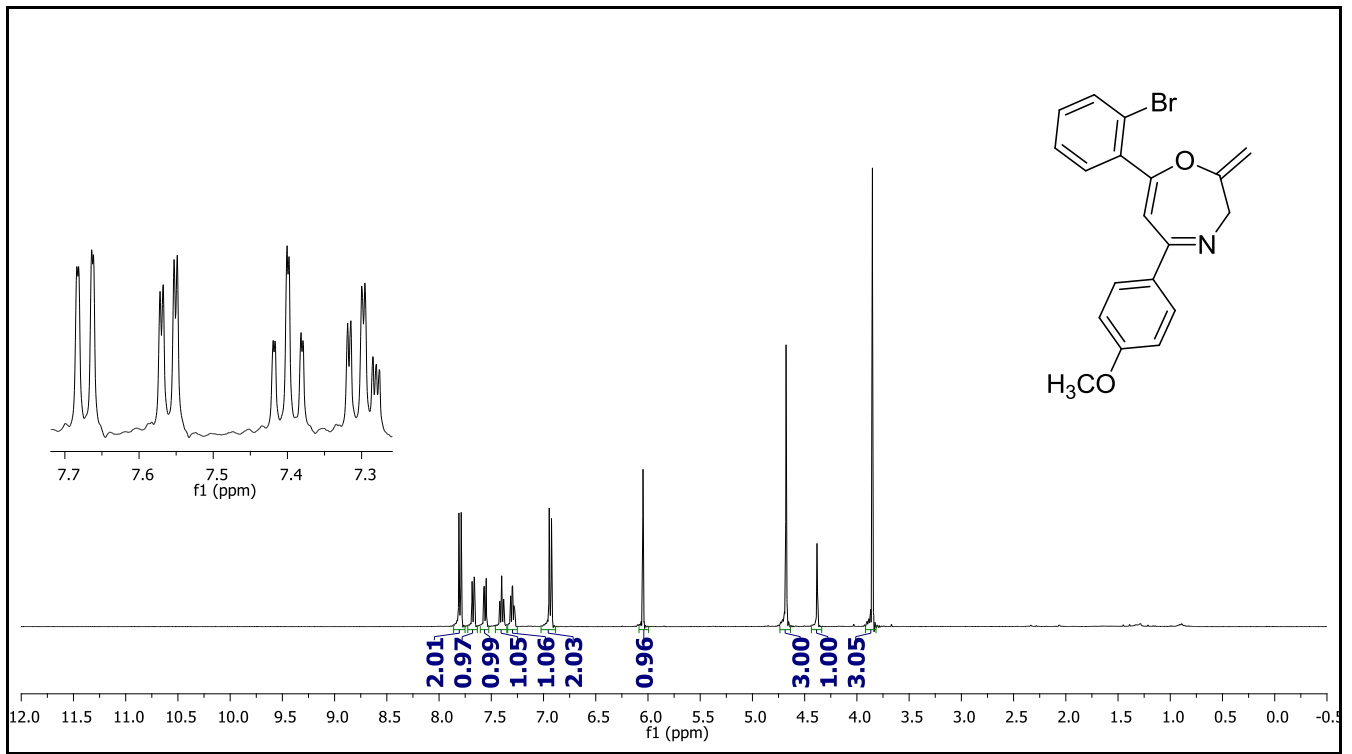
Figür E56. Bileşik **2h**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



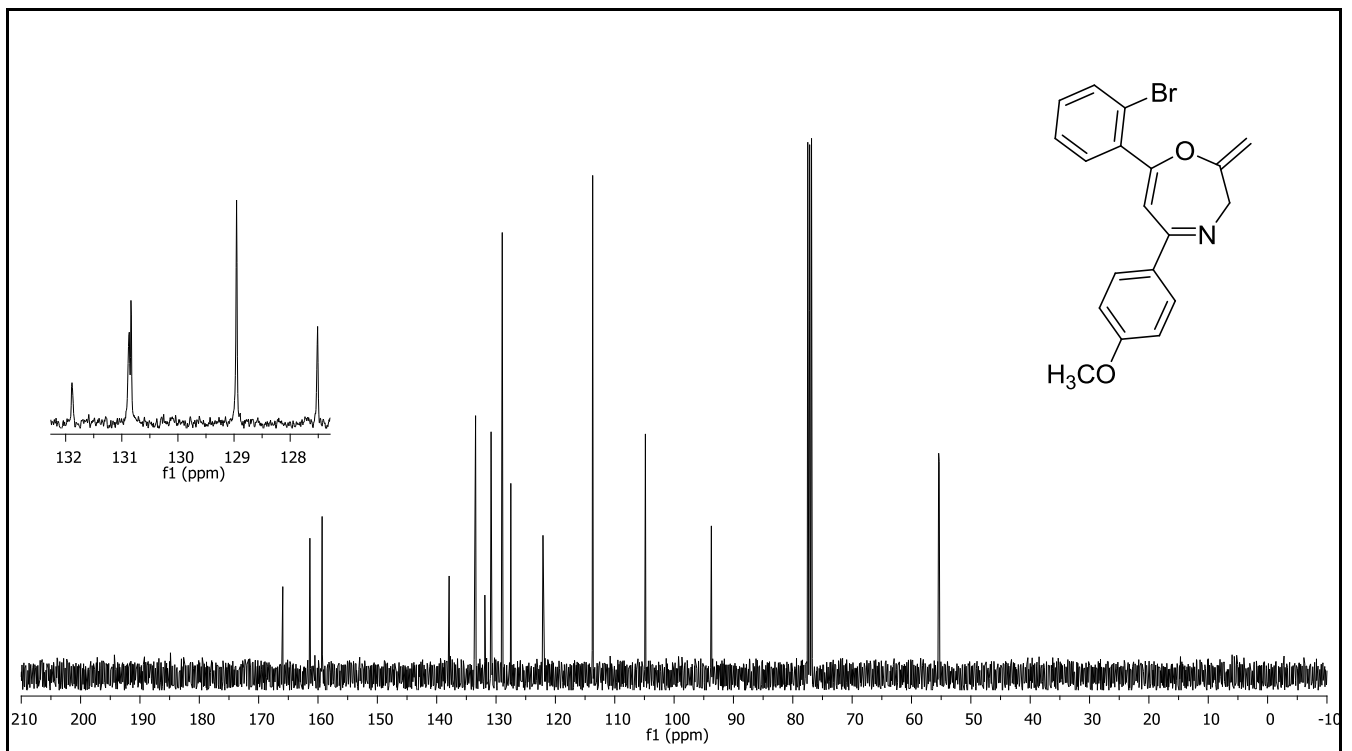
Figür E57. Bileşik 2i'nin ¹H NMR spektrumu.



Figür E58. Bileşik 2i'nin ¹³C NMR spektrumu.



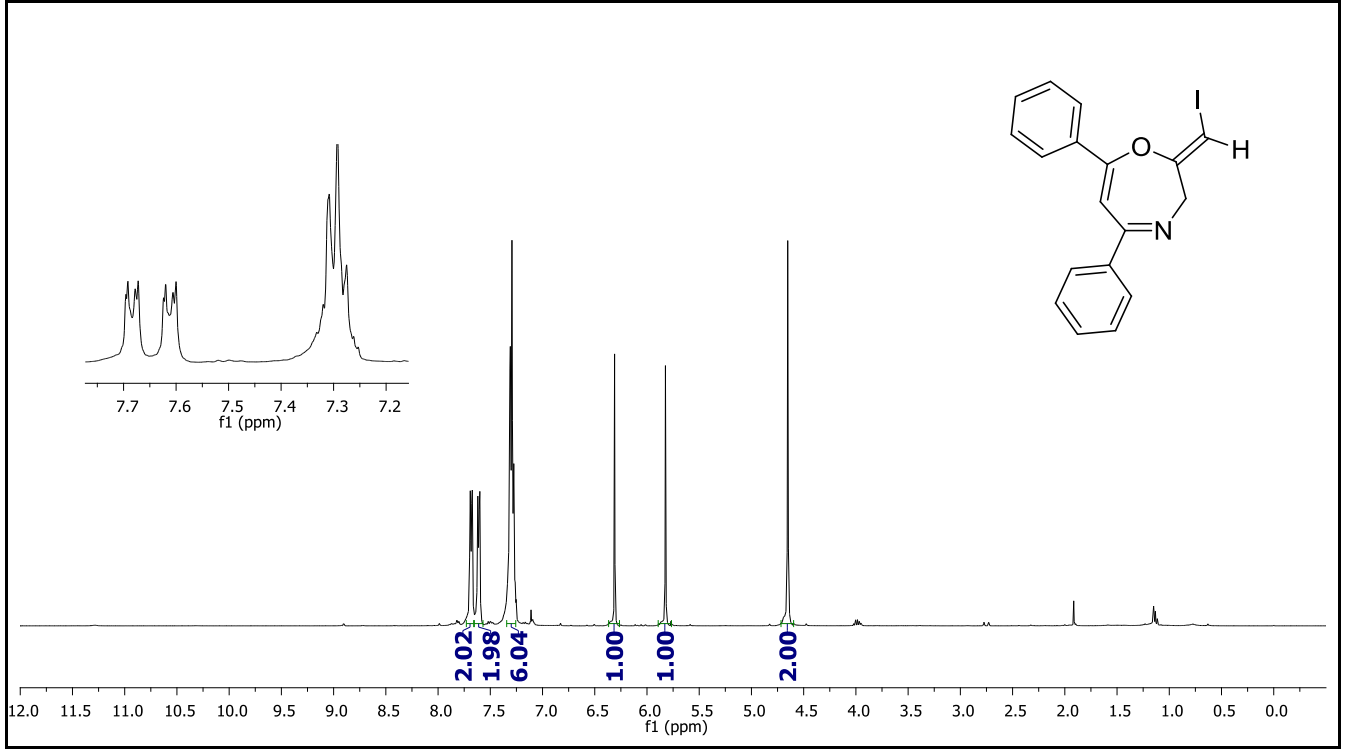
Figür E59. Bileşik **2j**'nin ^1H NMR spektrumu.



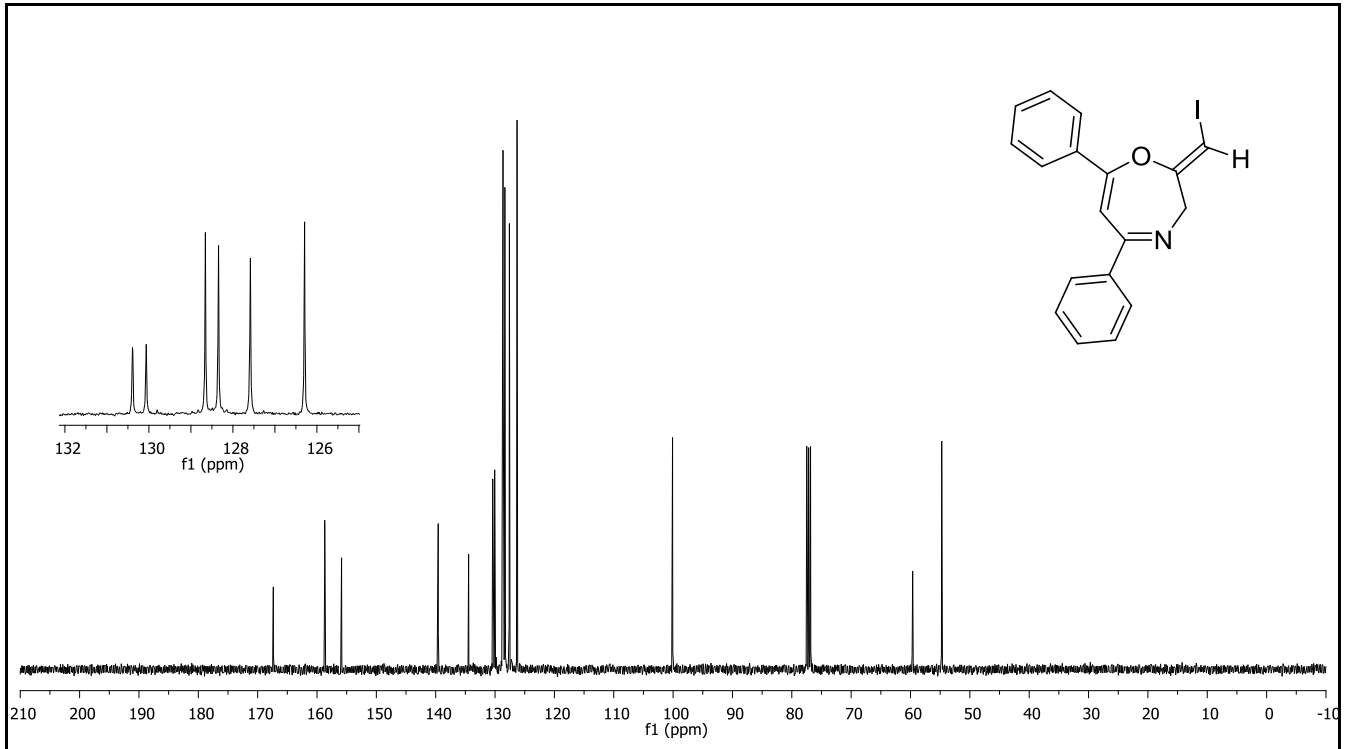
Figür E60. Bileşik **2j**'nin ^{13}C NMR spektrumu.

EK 10

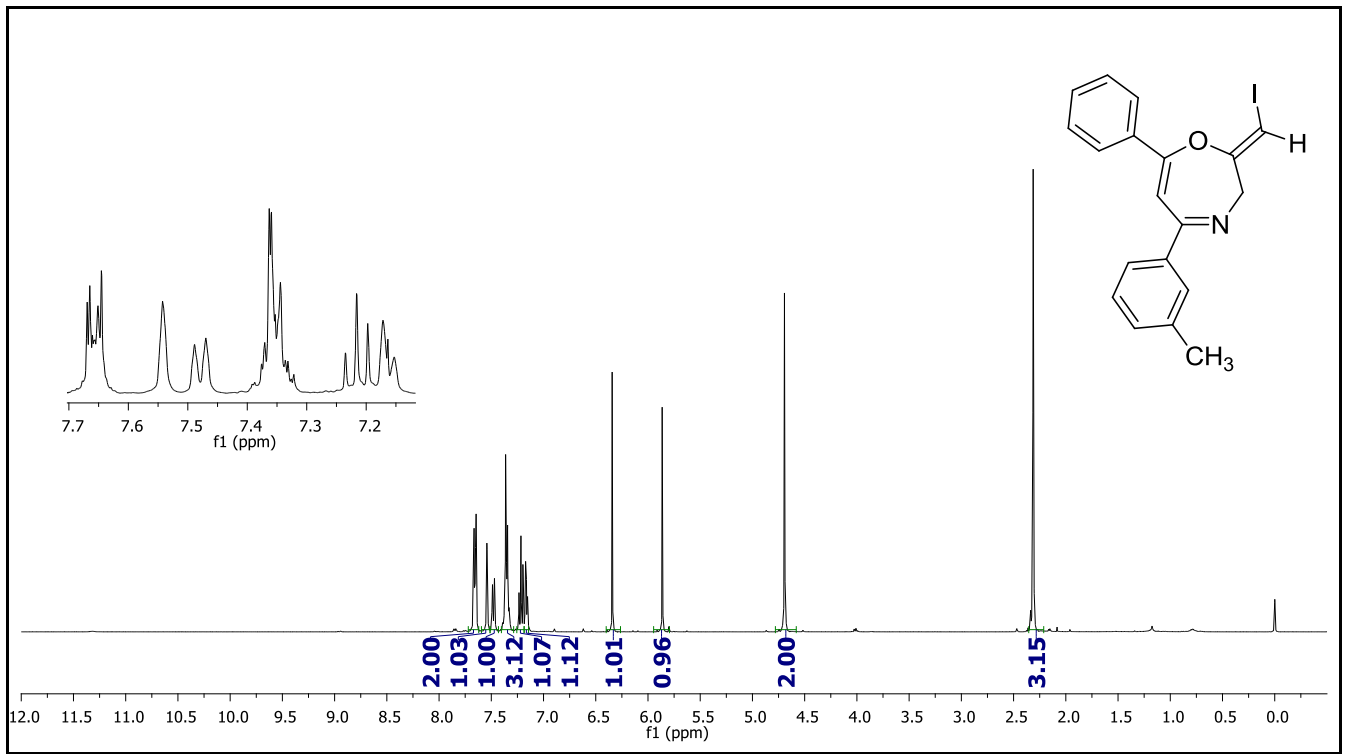
Sentezlenen 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin 4 türevleri için ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



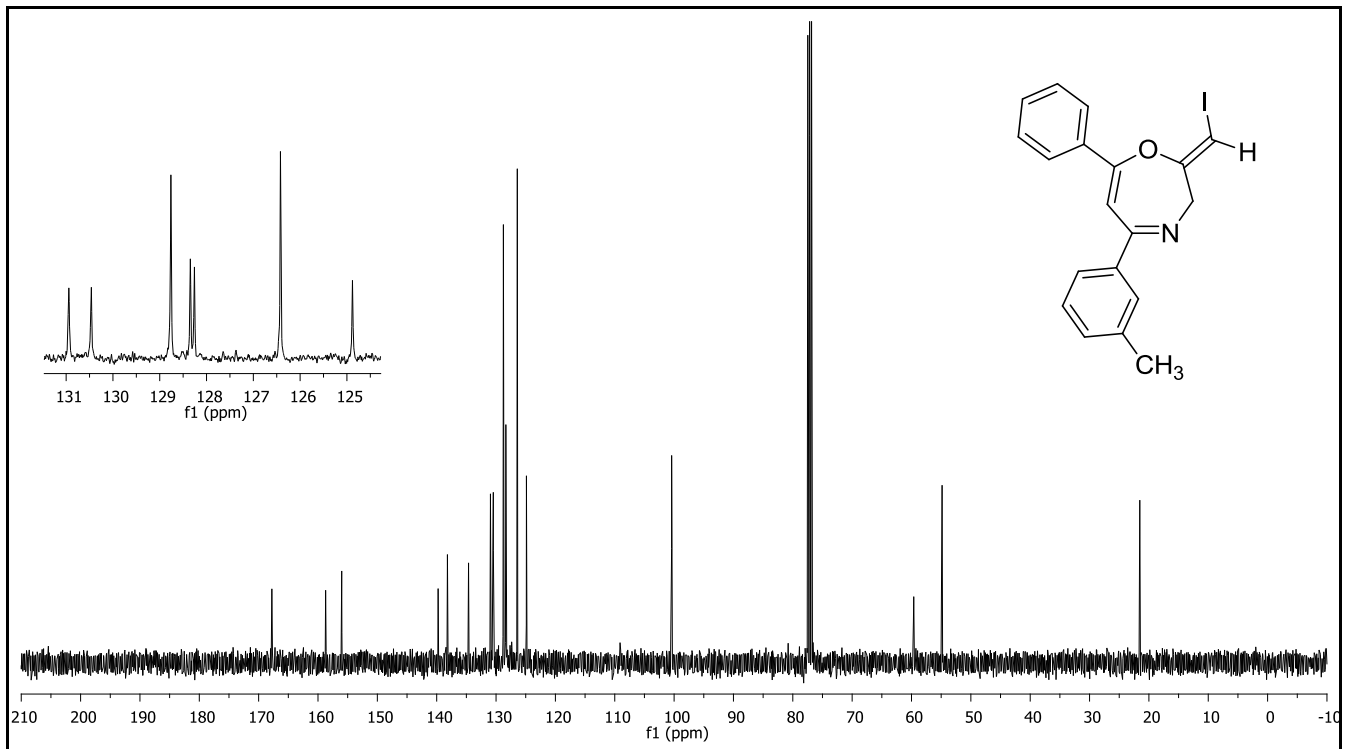
Figür E61. Bileşik 4a'nın ^1H NMR spektrumu.



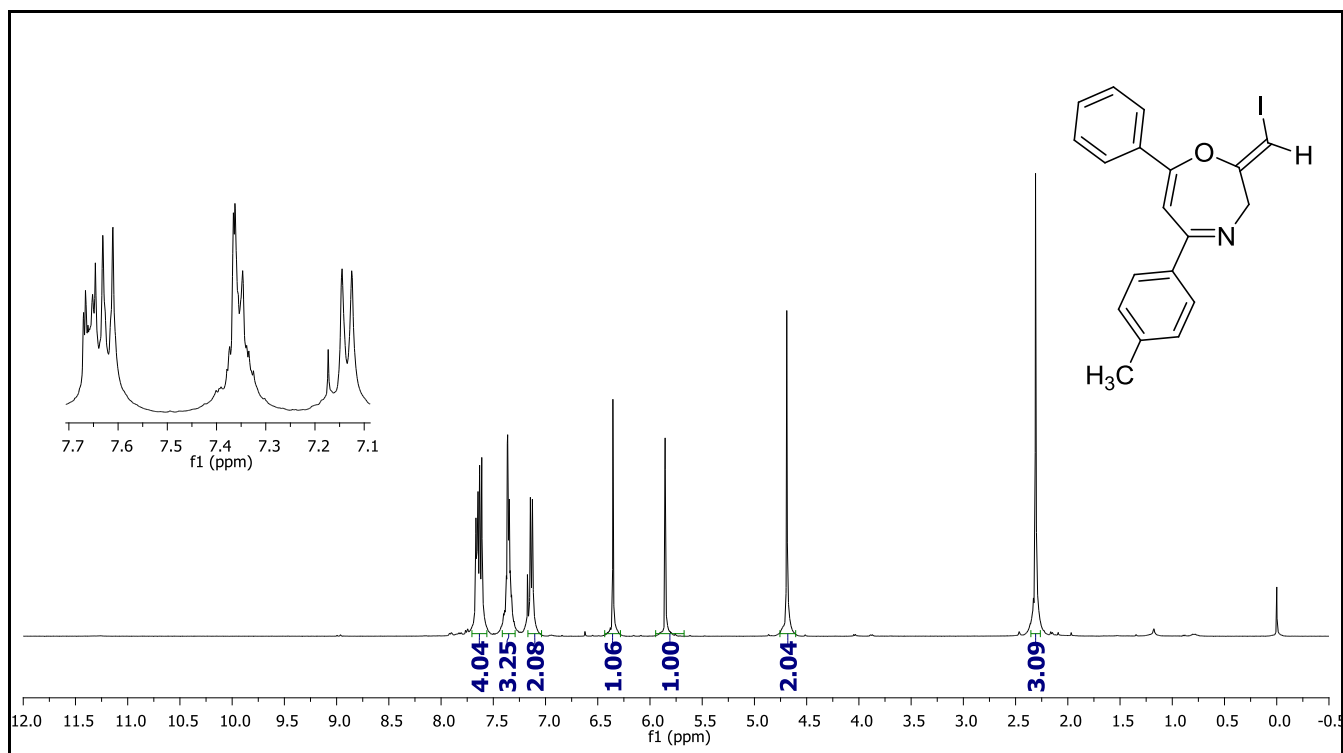
Figür E62. Bileşik 4a'nın ^{13}C NMR spektrumu.



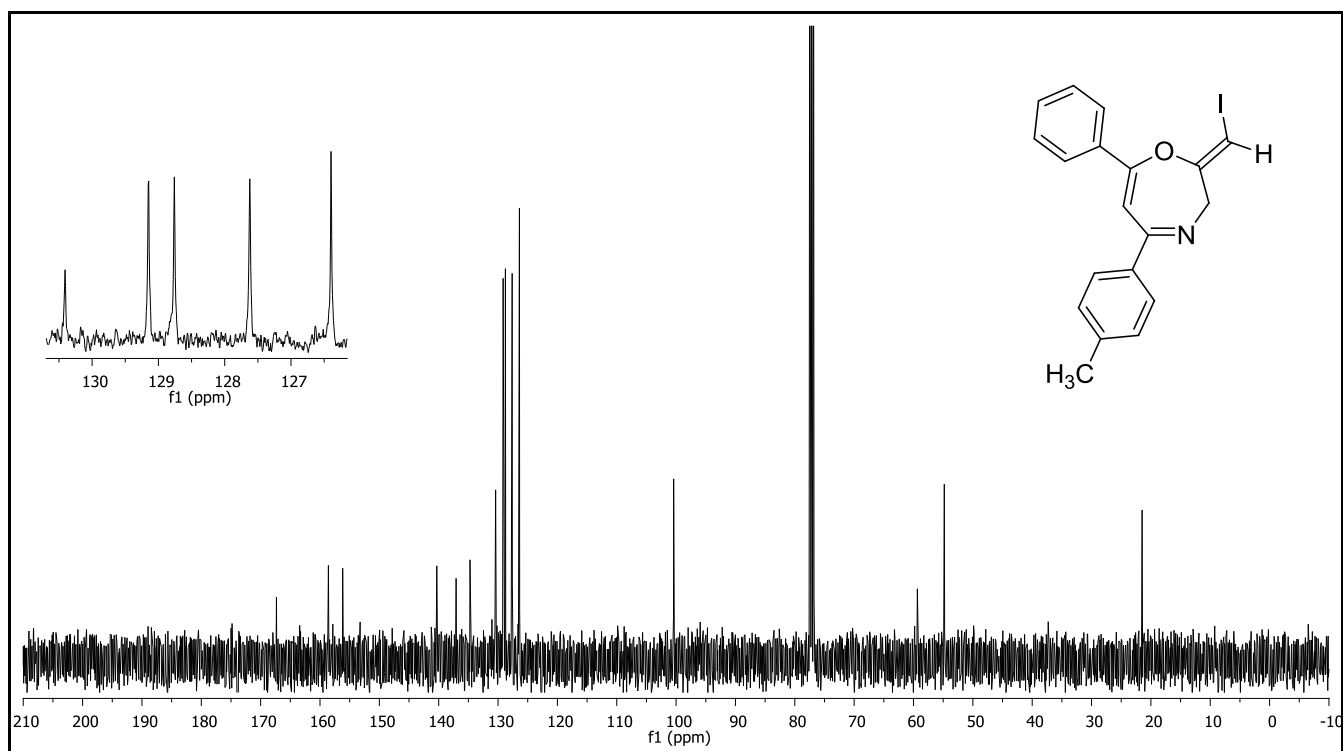
Figür E63. Bileşik **4b**'nin ¹H NMR spektrumu.



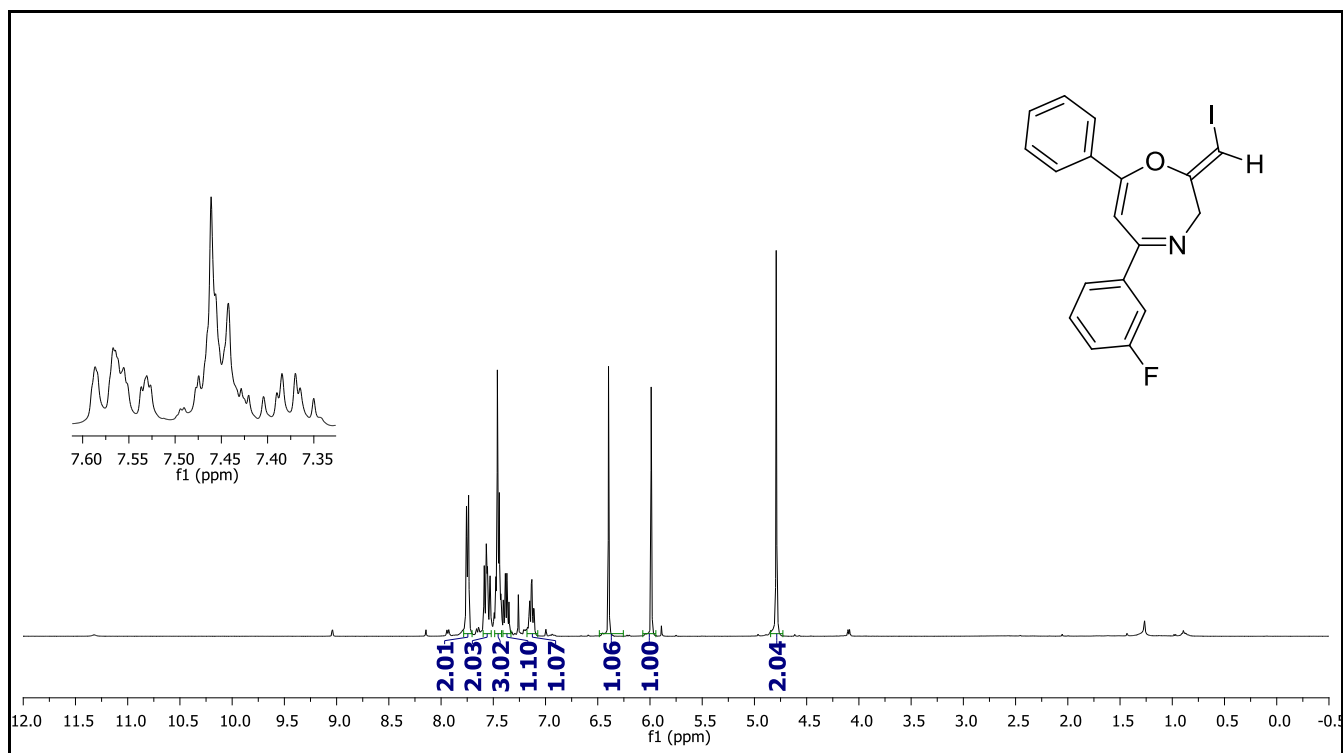
Figür E64. Bileşik **4b**'nin ¹³C NMR spektrumu.



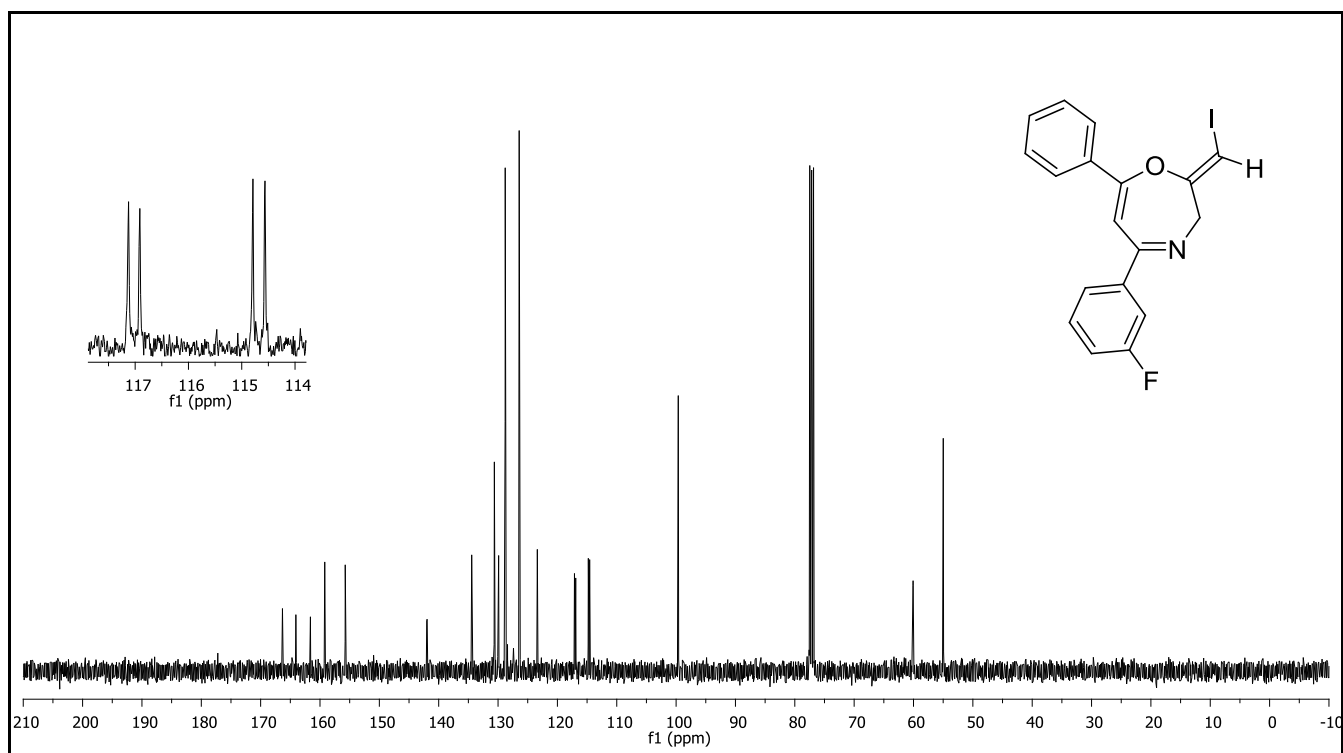
Figür E65. Bileşik 4c'nin ¹H NMR spektrumu.



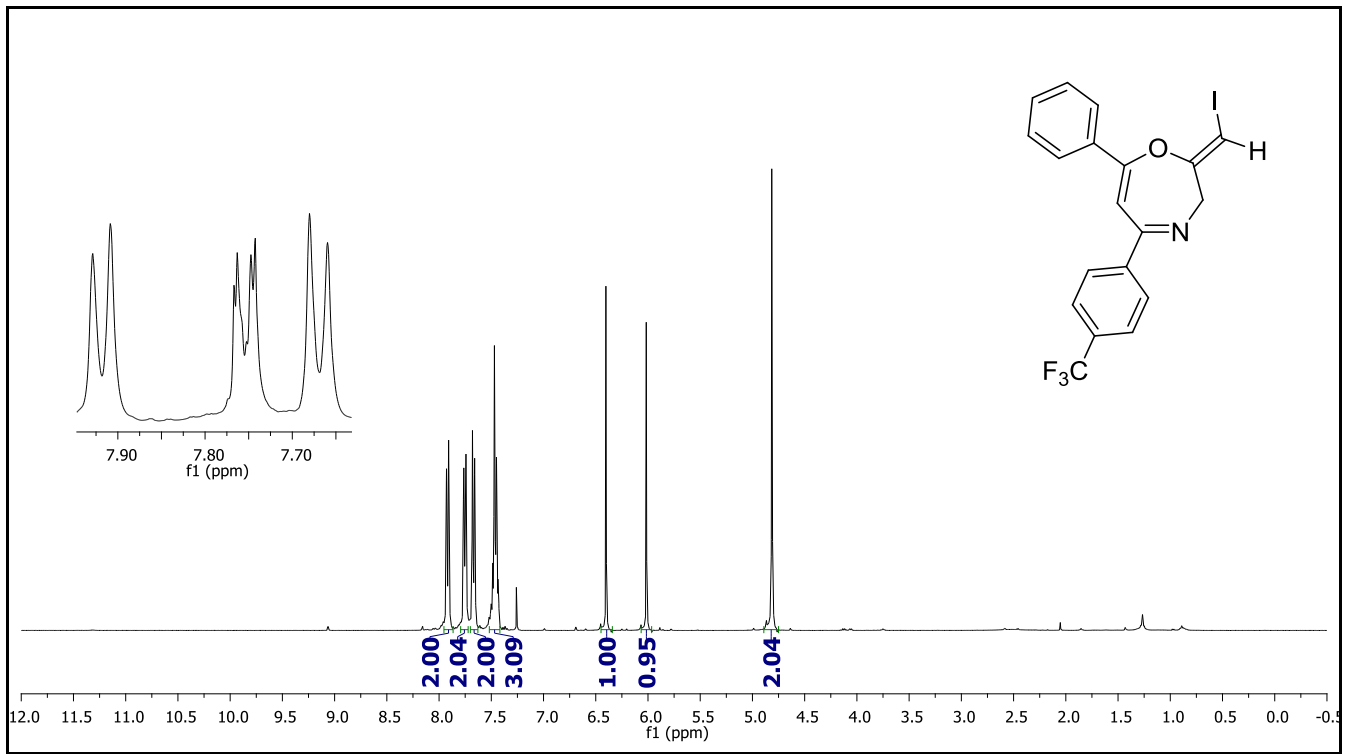
Figür E66. Bileşik 4c'nin ¹³C NMR spektrumu.



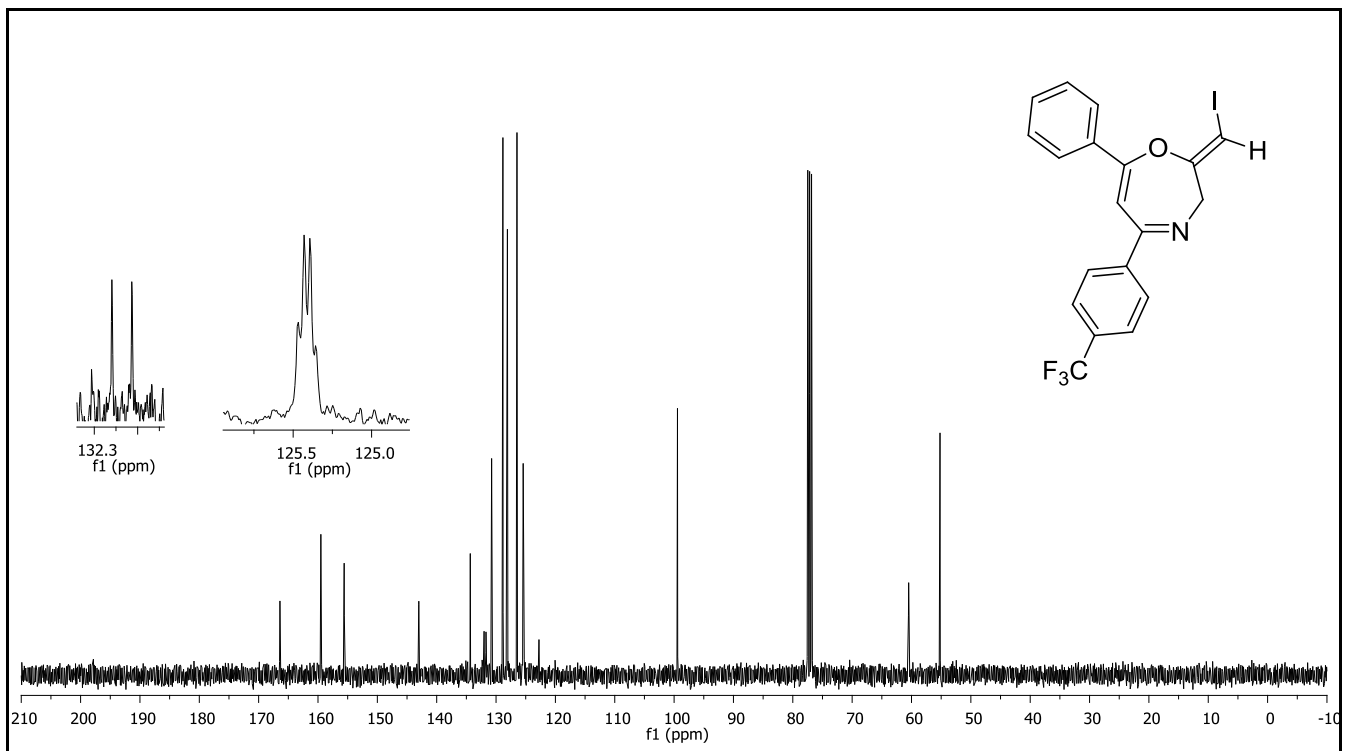
Figür E67. Bileşik 4f'nin ¹H NMR spektrumu.



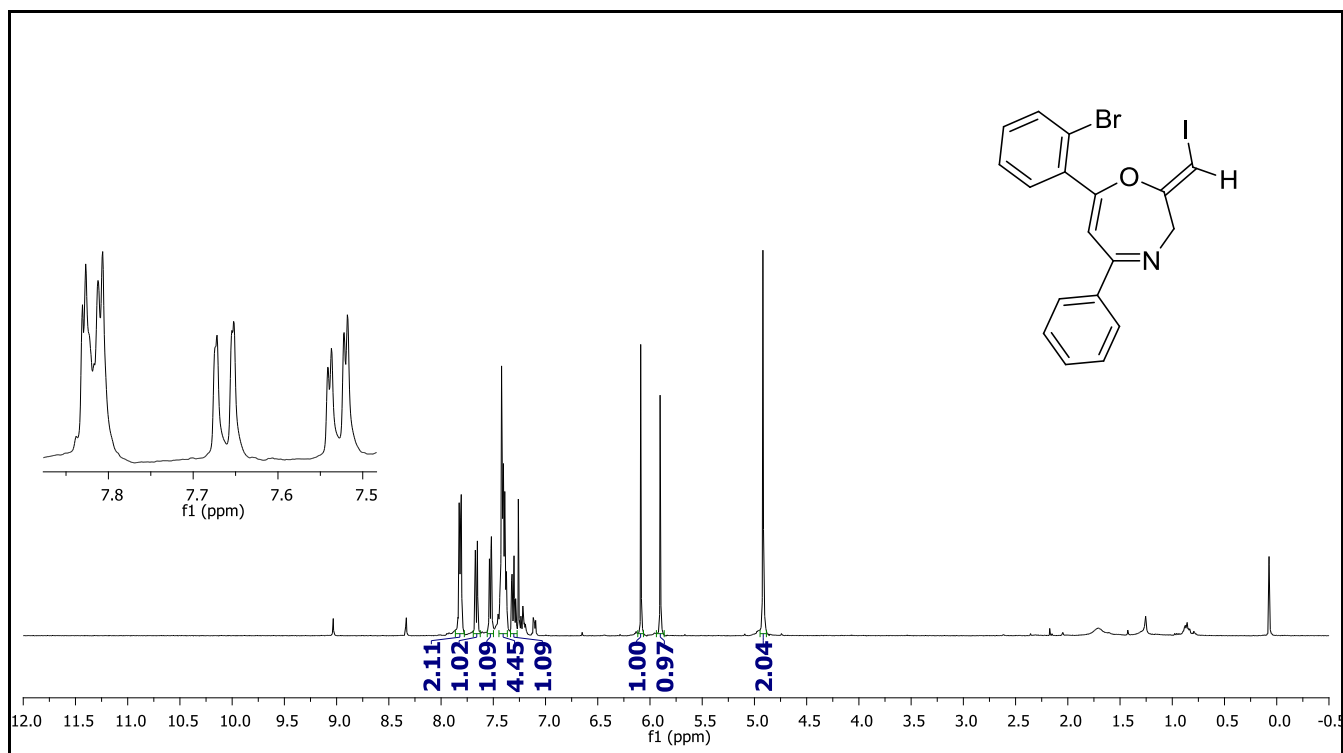
Figür E68. Bileşik 4f'nin ¹³C NMR spektrumu.



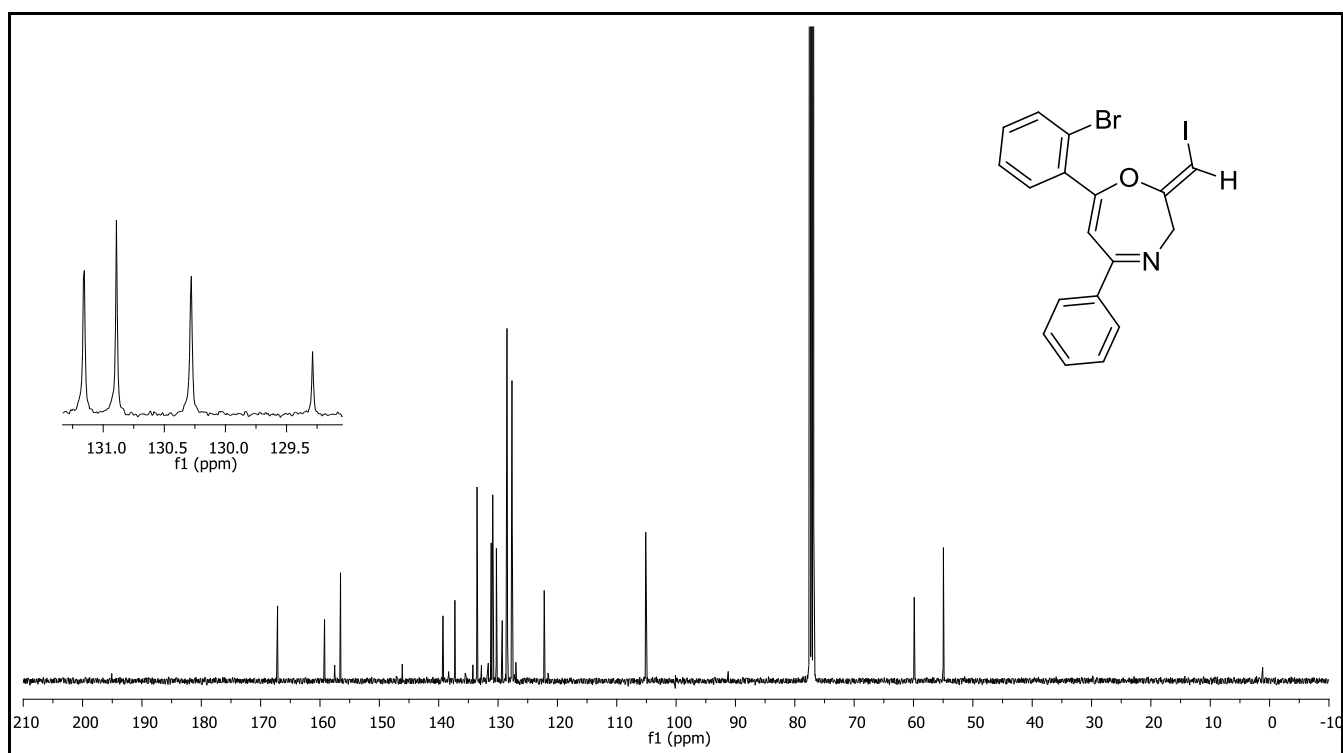
Figür E69. Bileşik **4g**'nin ^1H NMR spektrumu.



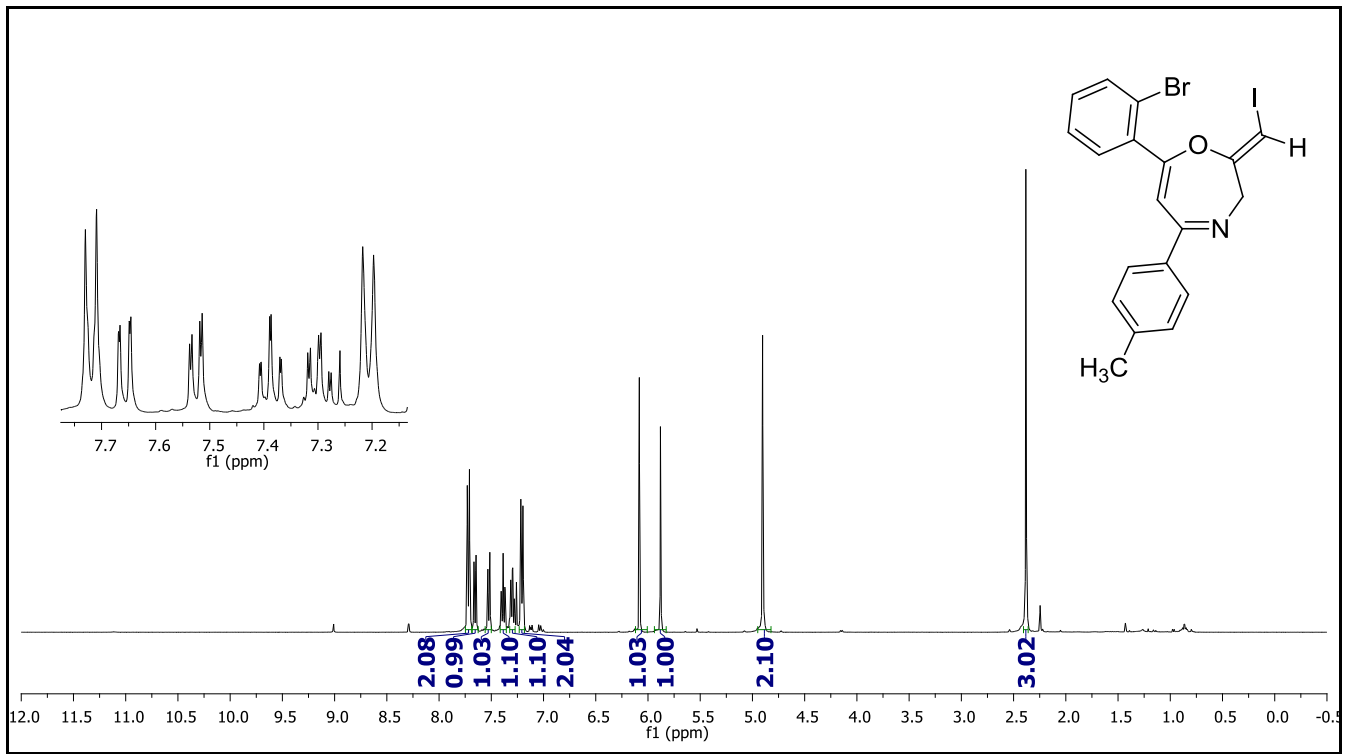
Figür E70. Bileşik **4g**'nin ^{13}C NMR spektrumu.



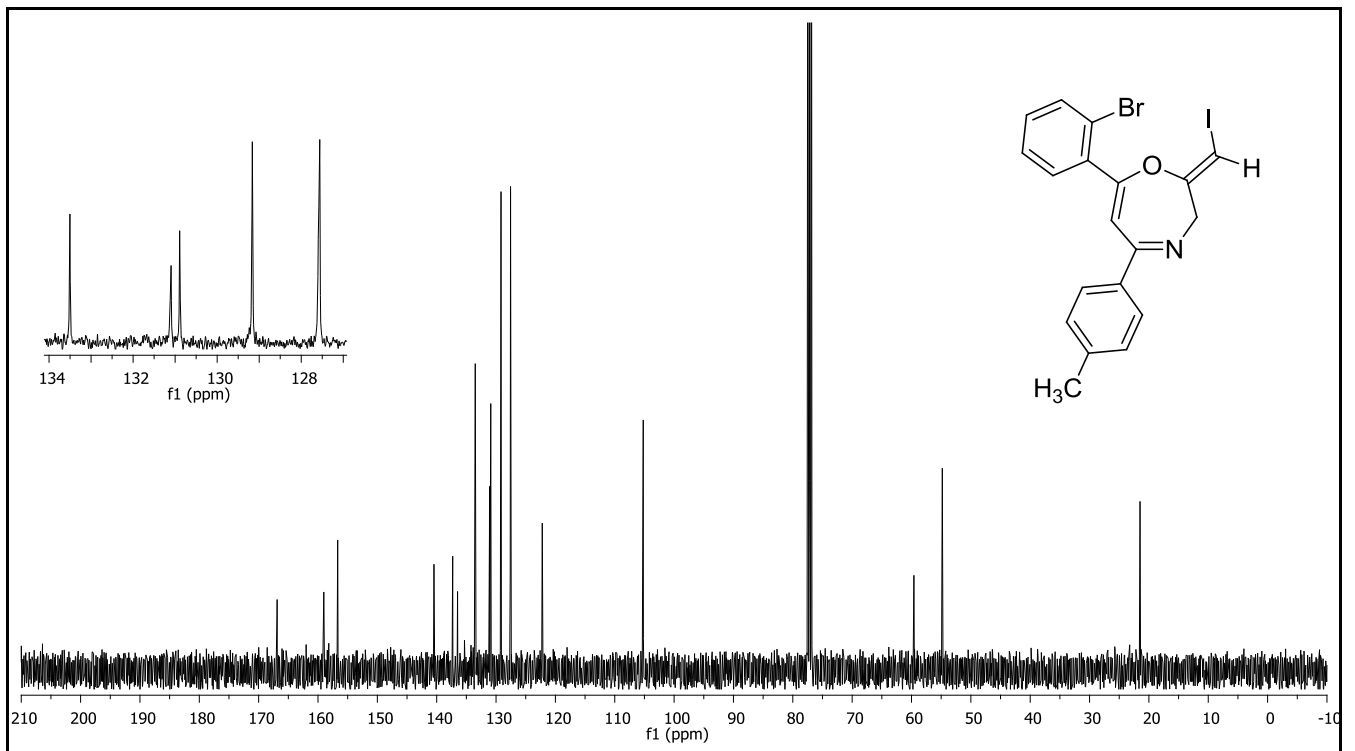
Figür E71. Bileşik 4h'nin ¹H NMR spektrumu.



Figür E72. Bileşik 4h'nin ¹³C NMR spektrumu.



Figür E73. Bileşik 4i'nin ¹H NMR spektrumu.



Figür E74. Bileşik 4i'nin ¹³C NMR spektrumu.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. METİN ZORA
Proje No:	114Z811
Proje Başlığı:	Potansiyel Biyolojik ve Tıbbi Aktiviteleri Olan Yeni 2,3-Dihidro-[1,4]-Oksazepin ve [1,4]-Oksazepin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Metotların Geliştirilmesi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/06/2015 - 01/10/2017
Onaylanan Bütçe:	276520.0
Harcanan Bütçe:	187254.5
Öz:	<p>[1,4]-Oksazepin ve 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin bileşikler tıbbi kimyada önemli olup uygun gruplar taşıyan birçok türevinin antidepresan, antipsikotik, anksiyolitik, antikonvülzan, antihipertansif, antiserotonerjik ve antihistaminik özellikleri vardır. Bu bileşikler sara (epilepsi), diyabetik nefropati, kalp, bronşit ve astım hastalıklarının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu tür bileşikler ilaç tasarımı büyük önem kazanmıştır. Çünkü daha etkili türevlerinin bulunması ve geliştirilmesi hastalıkların tedavisinde yeni umutlar olabilir. Organik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hakkında bazı tahminler yapılabilmekle beraber aktivitelerin kesin olarak belirlenmesi ancak bileşiklerin biyolojik aktivite testleri ile mümkündür. Bu da bileşiklerin önce eldesini yani laboratuvarında sentezini gerektirmektedir. Yarı doymuş, doymuş, bir veya iki benzen halkası ile birleşmiş ve de karbonil grubu içeren [1,4]-oksazepin bileşikler yaygın olmasına rağmen monosiklik, tamamen doymamış türevleri çok nadirdir. Bu projede N-proparjil-beta-enaminon bileşiklerinden monosiklik [1,4]-oksazepin ve 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için yeni ve uygulanabilir 'one-pot' metotlar geliştirilmiştir.</p> <p>N-Proparjil-beta-enaminon bileşikler kaynayan diklormetan (DCM) veya kloroform içerisinde 1 ekivalent çinko klorür ile tepkimeye sokulduğunda iyi ve yüksek verimlerle 2-metilen-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerini üretmektedir. Bu yeni tepkime çok sayıda N-proparjil-beta-enaminon bileşiği için genel olup birçok elektron çekici ve elektron verici grubun varlığına izin vermiştir. DCM içerisinde yapılan deneylere kıyasla kloroform içerisinde yapılan tepkimeler [1,4]-oksazepin ürünlerini genellikle daha yüksek verimlerle daha kısa sürelerde üretmiştir.</p> <p>N-Proparjil-beta-enaminon bileşikler kaynayan kloroform içerisinde moleküler iyot varlığında 2.5 ekivalent çinko klorür ile tepkimeye maruz bırakıldığında ise 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerini üretmektedir. [1,4]-Oksazepin ürünleri bu tepkimelerden tek izomer olarak alınmıştır. Çünkü örnek [1,4]-oksazepin bileşiği üzerinde yapılan NOESY ölçümleri bu bileşikteki ekzo çifte bağın stereokimyasının Z olduğunu göstermiştir. Bu yeni tepkime de birçok N-proparjil-beta-enaminon bileşiği için genel olup farklı elektron çekici ve elektron verici grupların varlığını tolere etmiştir. 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin bileşikler yapılarında iyot atomu ihtiva etmeleri nedeniyle metal eşleşme (kenetlenme) tepkimeleri açısından büyük potansiyele sahiptir. Çünkü bu bileşikler uygun reaktiflerle muamele edildiklerinde iyot pozisyonundan daha da türevlendirilebilir. Bu pozisyona değişik grupların bağlanması biyolojik ve tıbbi olarak daha aktif türevlerin sentezini mümkün kılabilir.</p> <p>Özetle bu projede N-proparjil-beta-enaminon bileşiklerinden 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin ve 2-(iyodometilen)-2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin türevlerinin sentezi için iki yeni yöntem geliştirilmiştir.</p>
Anahtar Kelimeler:	[1,4]-oksazepin, 2,3-dihidro-[1,4]-oksazepin, N-proparjil-beta-enaminon, sentez, metodoloji

Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır
---	-------

TÜBİTAK